Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut
an der Universität Düsseldorf
— Klinische Abteilung —
Direktor: Prof. Dr. med. F. A. Gries

UNTERSUCHUNGEN ZUR ALKOHOL-CHLORPROPAMIDREAKTION BEI DIABETIKERN

DISSERTATION

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Karl-Heinz Hessling
1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0002

Aus dem Diabetes - Forschungsinstitut
an der Universität Düsseldorf
- Klinische Abteilung -
Direktor: Prof. Dr. med. F.A. Gries

UNTERSUCHUNGEN ZUR ALKOHOL - CHLORPROPAMIDREAKTION BEI DIABETIKERN

D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Karl-Heinz Hessling

1982

"Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. H. Brüster

Referent:
gez.: Prof. Dr. F.A. Gries

Korreferent:
gez.: Prof. Dr. K. Wirth

F ü r a l l e ,

die mich auf meinem Studienweg begleitet und mir auf vielfältige Art und Weise geholfen haben.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. EINLEITUNG

1.1. Alkoholintoleranz unter Chlorpropamid-therapie 1
1.2. Enkephaline und Chlorpropamid - Alkohol - Flush 8
1.3. Prostaglandine und Chlorpropamid - Alkohol - Flush 16
1.4. Chlorpropamid - Alkohol - Test 21
1.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit 25

2. DIABETES MELLITUS VOM MODY-TYP

2.1. Problematik einer eindeutigen Klassifikation des MODY-Diabetes 26
2.2. Historischer Überblick 27
2.3. Definition des MODY-Diabetes 30
2.4. Genetik 31
2.5. Krankheitsverlauf und Prognose des MODY-Diabetes 34
2.6. Häufigkeit 37
2.7. Heterogenität 38

3. METHODIK

3.1. Angewandte Testmethode (Chlorpropamid - Alkohol - Test) 39
3.2. Positive und negative Ergebnisse des von uns standardisierten Chlorpropamid - Alkohol - Tests 42
3.3. Subjektiver und objektiver Flush 44

4. PATIENTENGUT

4.1. Typ-II-Diabetiker im Jugendalter (MODY-Typ-Diabetes) 45
4.2. Verwandte von Typ-II-Diabetikern im Jugendalter 46
4.3. Typ-I-Diabetiker 46
4.4. Typ-II-Diabetiker 46
4.5. Nichtdiabetische Kontrollpersonen 46

5. ERGEBNISSE

5.1. Einfluß der Basaltemperatur auf das Testergebnis 47
5.2. Häufigkeitsverteilung der MODY-spezifischen bzw. nicht-MODY-spezifischen Temperaturreaktion und Korrelation von Flush und Hauttemperatur 48
5.3. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse 51
5.4. Beziehung zwischen MODY-Typ-Diabetes und CPA-Test 53

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 55

7. ZUSAMMENFASSUNG 68

8. LITERATURVERZEICHNIS 70

9. TABELLEN 101

10. ABBILDUNGEN 110

11. DANK 197

12. LEBENSLAUF 198

1. EINLEITUNG

1.1. Alkoholintoleranz unter Chlorpropamidtherapie

Durch den zunehmenden Einsatz des Sulfonylharnstoffderivates Chlorpropamid (Diabetoral^{R}, Diabenese^{R}, Chloronase^{R}) in der oralen Behandlung des nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus beobachteten verschiedene Autoren bei ihren Patienten das Auftreten einer Alkoholintoleranz als eine der Nebenwirkungen dieser Therapie (DE SALCEDO/BORGES 1959, CANESSA et al. 1959, BLÖCH/LENHARDT 1959, SIGNORELLI 1959, DAEPPEN et al. 1959, FITZGERALD et al. 1962, LARSEN/MADSEN 1962, TRUITT et al. 1962, ROYER et al. 1964, MORLEY/CLARKE 1967).

Die Symptomatik dieser Alkoholintoleranz hatte große Ähnlichkeit mit dem 1948 von HALD und JACOBSEN demonstrierten Antabus-Syndrom nach Ingestion von Tetraäthylthiuramdisulfid (TETD, Antabus^{R}) in Kombination mit Alkohol.

Ähnliche Symptome sind auch nach der Exposition mit anderen pharmakologischen Substanzen beschrieben worden, so zum Beispiel nach Calcium-Cyanamid (Ca^{++} - Carbimid) (FERGUSON 1956), nach Einnahme tierischer Kohle (MOENCH 1950), nach Irgapyrin (Dipyrin/Butazolidin) (LÄUPPI 1954), unter der Therapie mit dem Vasodilatator Tolazolin (Priscol^{R}) (BOYD 1960), sowie nach Einnahme der chemotherapeutischen Substanz Furazolidon (Furoxon) (CALESNICK 1958).

Eine Beteiligung der oralen antidiabetisch-wirkenden Sulfonylharnstoffderivate an der Pathogenese des Antabus-Syndroms wurde von zahlreichen Autoren beschrieben (FITZGERALD 1962, TRUITT et al. 1962, LARSEN/MADSEN 1962, ROYER et al. 1964, MORLEY/CLARKE 1967).

Die Alkoholintoleranz unter Sulfonylharnstofftherapie äußerte sich neben einem leichten Schwindelgefühl, Übelkeit und Tachykardie in dem Auftreten eines unterschiedlich stark ausgeprägten "Flushing-Phänomens".

Dieses war durch eine intensive Hautdurchblutung, vor allem im Kopfbereich, gekennzeichnet und trat bereits nach Einnahme

geringer Mengen von Äthylalkohol auf.

Die intensivste Ausprägung dieser Flushreaktion konnte unter der Therapie mit dem langwirkenden oralen Antidiabetikum Chlorpropamid (Eliminationshalbwertzeit 30-40 Std.) beobachtet werden. Bei der therapeutischen Anwendung dieses Pharmakons trat die beschriebene Reaktion auch am häufigsten auf.

Die Chlorpropamid-induzierte Flushreaktion bestand in den meisten Fällen aus einem intensiven Wärmegefühl im Gesicht mit Dilatation der Konjunktivalgefäße, was dem Patienten in einigen Fällen eine "bull-eyed appeareance" gab (SIGNORELLI 1959, DE SALCEDO/BORGES 1959, BLÖCH/LENHARD 1959, CANESSA et al. 1959, FITZGERALD 1962).

Der Flush begann 3 bis 10 Minuten nach Einnahme einer geringen Äthylalkoholmenge und wurde in einigen Fällen von pochenden Kopfschmerzen und einem Gefühl der Atemlosigkeit begleitet (FITZGERALD 1962).

Das Maximum der Reaktion war nach ungefähr 10 Minuten erreicht und dauerte gewöhnlich 45 bis 60 Minuten, bei starker Ausprägung bis zu mehreren Stunden an. Vereinzelt wurde auch über Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen, sowie über synkopale Bewußtseinsstörungen, Extrasystolien, Dyspnoen, Palpitationen und sogar über einen Fall von mildem Lungenödem berichtet (DE SALCEDO/BORGES 1956, BLÖCH/LENHARDT 1959, SIGNORELLI 1959, CANESSA et al. 1959).

Die bei der Therapie verabreichte Chlorpropamid-Dosis betrug im Durchschnitt 350 mg/die; in keinem der Fälle weniger als 250 mg oder mehr als 500 mg (FITZGERALD 1962).

Das Flushphänomen trat bei ungefähr 20% der mit Chlorpropamid behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit dieser Reaktion in den Patientenkollektiven verschiedener Arbeitsgruppen zeigt die Tabelle 1.

Die beschriebene Symptomatik manifestierte sich, wenn auch mit wesentlich geringerer Frequenz, ebenso unter der Therapie mit anderen Sulfonylharnstoffderivaten wie Carbamid (Nadisan®, Invenol®, BZ 55) (BERTRAM et al. 1956) und Tolbutamid

(Artosin^{R}, Rastinon^{R}) (SIGNORELLI 1959).

In diesen Fällen wurden die Symptome aber als sehr mild ausgeprägt und ihr Auftreten als sehr unregelmäßig beschrieben. Bei der Fortsetzung der Therapie mit Sulfonylharnstoffen verschwand die ungewöhnliche Alkoholreaktion bei den meisten Patienten nach einigen Tagen.

Gestützt auf neuere Erkenntnisse in den letzten Jahren nimmt man an, daß die Chlorpropamid-induzierte Alkoholintoleranz mehr ist als nur eine idiosynkratische klinische Reaktion, für die sie über längere Zeit nach Einführung der Sulfonylharnstoffderivate in die Diabetestherapie gehalten wurde.

Dennoch ist die Ursache der Alkoholunverträglichkeit unter Chlorpropamidtherapie bis heute noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

Da die Beeinflussung des Äthanol- und Serotoninstoffwechsels eine zentrale Stellung in der Ätiopathogenese dieses Unverträglichkeitssyndroms einnimmt, soll auf diese beiden Stoffwechselwege ausführlicher eingegangen werden.

Der Hauptabbauweg des Äthylalkohols läuft über das Enzym Alkohol-Dehydrogenase (ADH), welches die Umwandlung zu Acetaldehyd katalysiert (Abbildung 1).

Der Wasserstoff wird bei dieser Reaktion durch den Kofaktor Nikotinsäure-Adenin-Dinukleotid (NAD^{+}) übernommen und das reduzierte Nukleotid ($NADH_2$) gebildet.

In der Bilanz führt Alkohol damit zu einer Vermehrung des $NADH_2$ gegenüber NAD^{+} in der Zelle und zu einer Verschiebung des Redox-Gleichgewichtes im Zytoplasma.

Bei allen bekannten Reaktionsschritten ist das erste Oxydationsprodukt des Alkohols der Acetaldehyd. Diese sehr reaktive Verbindung ist nach FUSSGÄNGER (1981) ein starkes Zellgift und ein wesentlicher Faktor der chronischen Alkoholtoxizität.

Acetaldehyd muß durch ein mitochondriales, NAD^{+}-abhängiges Enzym, die Aldehyd-Dehydrogenase (AldDH), zu Acetat und

$NADH_2$ weiter oxydiert und damit entgiftet werden.

Dieses Enzym hat wenig Substratspezifität und katalysiert den Abbau einer Vielzahl aliphatischer und aromatischer Aldehyde. Dadurch kommt es zu einer Verknüpfung des Alkoholstoffwechsels mit dem der biogenen Amine und ihren Aldehydmetaboliten im Neurotransmitterstoffwechsel des ZNS.

Im Verlauf der Chlorpropamid-induzierten Flushreaktion konnte ein Anstieg des Acetaldehydblutspiegels nachgewiesen werden, der bei Patienten mit Flushreaktion etwa dreimal höher lag als bei solchen ohne eine derartige Reaktion (JERNTORP 1980, JERNTORP 1981, BARNETT 1981).

Die Ursache des Anstiegs könnte in einer Hemmung der Aldehyd-Dehydrogenase (AldDH) durch das Chlorpropamid in Verbindung mit einer hereditären Abnormität der Alkohol-Dehydrogenase bzw. Aldehyd-Dehydrogenase-Aktivität liegen.

Untersuchungen von LIGHTMAN und SUMMERS (1980) zeigten, daß Acetaldehyd sich sehr rasch mit Enkephalinen und Endorphinen zu stabilen Komplexen zusammenschließen kann, wobei die biologische Aktivität dieser neu entstehenden Verbindungen abgeschwächt oder zumindest in ihren Wirkungen verändert ist.

Gleichzeitig weist LIGHTMAN (1981) darauf hin, daß die Ursache des Chlorpropamid-Alkohol-Flushs durchaus in einer durch Acetaldehyd hervorgerufenen Funktionsänderung einiger bisher nicht bekannter Eigenschaften endogener Opioide liegen könnten.

KÖBBERLING und WEBER (1980) sind jedoch gegenteiliger Ansicht.

Von besonderer Wichtigkeit für die Flushreaktion ist die Verstoffwechselung des Serotonins (Abbildung 2).

Unter der Einwirkung der Decarboxylase entsteht Serotonin aus 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) und wird im nächsten Schritt mit Hilfe der Monoamino-Oxydase (MAO) zum weitaus größten Teil zum 5-Hydroxyindolacetaldehyd umgewandelt (ROSENFELD 1960, FELDSTEIN/WONG 1965, FELDSTEIN et al. 1967, PODGAINY/BRESSLER 1968).

Der Hauptanteil dieses Zwischenproduktes des Serotoninstoffwechsels wird durch die sehr unspezifische Aldehyd-Dehydrogenase (AldDH) irreversibel zu 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) überführt, wobei NAD^+ als Coenzym fungiert (ROSENFELD 1960, FELDSTEIN/WONG 1965, ANTON 1965, DAVIS et al. 1967, PODGAINY/BRESSLER 1968).

Ein geringer Teil des 5-Hydroxyindolacetaldehyd wird zu 5-Hydroxytryptophol (5-HT) verstoffwechselt. Diese Reaktion wird durch die Alkohol-Dehydrogenase (ADH) katalysiert und läuft im Gegensatz zur Umsetzung mittels der AldDH als reversibles Geschehen ab (GARATTINI/VALZELLI 1962, FELDSTEIN/WONG 1965, CHERRICK/LEEVY 1965, DAVIS et al. 1966).

5-HIAA und 5-HT sind die Hauptstoffwechselmetaboliten des Serotonins mit einem unter normalen Verhältnissen eindeutigen Überwiegen von 5-HIAA (GARATTINI/VALZELLI 1962). Dieses trifft allerdings nur bei einem ausgewogenen Verhältnis von Coenzym NAD^+ und dessen reduzierter Form $NADH_2$ zu.

Bei einem Überwiegen von $NADH_2$ als Kofaktor der Alkohol-Dehydrogenase (ADH) hingegen entsteht vermehrt 5-Hydroxytryptophol (5-HT) (FELDSTEIN/WONG 1965, FELDSTEIN et al. 1967, DAVIS et al. 1967, PODGAINY/BRESSLER 1968).

Zur Klärung des Phänomens der Alkoholintoleranz unter Sulfonylharnstofftherapie sind zwei unterschiedliche Theorien diskutiert worden.

Einige Autoren sahen den Grund in einem Block im Äthanolmetabolismus hervorgerufen durch erhöhte Acetaldehydspiegel (GRAHAM 1951, LARSEN/MADSEN 1962, MORLEY/CLARKE 1967), andere sahen die Hauptursache in einer exzessiven Serotoninfreisetzung mit gleichzeitigem Abbaublock (ROYER et al. 1964).

FITZGERALD et al. (1962) konnten keine Korrelation zwischen erhöhten Acetaldehydblutspiegeln und dem Auftreten von toxischen Symptomen nach Äthanoleinnahme unter Chlorpropamidtherapie aufzeigen.

PODGAINY und BRESSLER zeigten 1968 in Übereinstimmung mit der Arbeitsgruppe LARSEN und MADSEN (1962), daß durch die antidiabetischen Substanzen Chlorpropamid und Tolbutamid das Enzym Aldehyd-Dehydrogenase (AldDH), ein Schlüsselenzym im Metabolismus sowohl von Äthylalkohol, als auch von Serotonin blockiert wird (GRAHAM 1951, DEITRICH et al. 1962, FELDSTEIN/WONG 1965, KRAEMER/DEITRICH 1967).

Chlorpropamid und Tolbutamid wirken hierbei nach Meinung der genannten Autoren als nicht-kompetitive Inhibitoren des Enzyms.

Durch die gleichzeitige Einnahme von Chlorpropamid und Äthylalkohol werden demnach zwei verschiedene Stoffwechselwege gleichzeitig angegriffen.

Die Chlorpropamid-induzierte Blockade der Aldehyd-Dehydrogenase (AldDH) einerseits und der Mangel an Coenzym NAD^+, das durch den Äthanolabbau vermehrt verbraucht und damit für den Serotoninmetabolismus nicht mehr in adäquater Menge zur Verfügung steht, andererseits, bewirken eine Alteration des Serotoninabbaues im Sinne einer verminderten Abbaurate (CHERRICK/LEEVY 1965) (LATHI/MAJCHROWICZ 1967).

Neben dieser verminderten Abbaurate des Serotonins kommt es zu einer Änderung des Verhältnisses der Endmetaboliten 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) und 5-Hydroxytryptophol (5-HT) (ROSENFELD 1960, FELDSTEIN et al. 1964, ANTON 1965, FELDSTEIN et al. 1967).

Hierbei nimmt die 5-HIAA-Konzentration von 82 % vor der Äthanolingestion auf 42 % nach der Einnahme ab, wohingegen der 5-HT-Anteil von vorher 2 % auf 42 % ansteigt (DAVIS et al. 1967).

Die Ursache dieser quantitativen Zunahme der 5-HT-Konzentration liegt in der Zunahme des $NADH_2$ begründet, welches als Coenzym der Alkohol-Dehydrogenase (ADH) die Umwandlung des 5-Hydroxyindolacetaldehyds zu 5-HT begünstigt.

Dieser Zusammenhang ist in der Abbildung 3 dargestellt.

Im Endeffekt kommt es durch den erhöhten Verbrauch an Coenzym NAD^+ bei der Äthanolverstoffwechselung zu einem Anstieg des reduzierten Nicotinamid-Adenin-Dinucleotids ($NADH_2$), welches selektiv zu einer erhöhten 5-Hydroxytryptophol-Konzentration führt.

Gleichzeitig aber reduziert der Kofaktor $NADH_2$ die Umsatzgeschwindigkeit des Äthanols zu Acetat durch Hemmung der Aldehyd-Dehydrogenase (AldDH) (SHORE 1967).

Durch Hemmung der Aldehyd-Dehydrogenase (AldDH) kommt es während des Äthanolabbaues zu einer Kumulation von Acetaldehyd vor dem Stoffwechselblock.

Dieses Acetaldehyd wirkt im Serotoninstoffwechsel als kompetitiver Hemmstoff des Schlüsselenzyms Aldehyd-Dehydrogenase (AldDH), was durch die schon erwähnte Unspezifität des Enzyms noch begünstigt wird (LAHTI 1967).

Die Aldehyd-Dehydrogenase wird somit dreifach in ihrer Funktion im Sinne eines Circulus vitiosus beeinträchtigt.

Erwähnt werden muß außerdem die Steigerung der Katecholaminfreisetzung als direkter Effekt des Acetaldehyds, wobei deren Bedeutung in der Entwicklung des Flushphänomens zunächst offen bleibt (FUSSGÄNGER 1981).

Unabhängig davon, ob die Ursache des Flush-Syndroms letztlich aus einer erhöhten Acetaldehydkumulation bedingt durch einen Block im Äthanolmetabolismus resultiert, oder ob dieses Syndrom das Ergebnis einer alleinigen Alteration des Serotoninstoffwechsels ist, scheint die von PODGAINY und BRESSLER (1968) nachgewiesene nicht-kompetitive Hemmung der Aldehyd-Dehydrogenase durch Chlorpropamid in Verbindung mit der Äthanolwirkung eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des Chlorpropamid-induzierten Flushphänomens zu spielen.

1.2. Enkephaline und Chlorpropamid-Alkohol-Flush

Im Rahmen einer Studie über die hormonellen und metabolischen Effekte des langwirkenden Enkephalinanalogon (D-Ala^2, MePhe^4, (o)-ol - enkephalin) DAMME - Sandoz FK 33824 wurde bei einer Versuchsperson nach der Infusion dieser Substanz ein im Vergleich mit anderen Probanden deutlich ausgeprägterer Gesichtsflush beobachtet (LESLIE/PYKE/STUBBS 1979).

Die Tatsache, daß bei dem Vater dieses Probanden ein positiver Chlorpropamid-Alkohol-Flush bei bekanntem Diabetes mellitus nachgewiesen werden konnte und auch der Proband selbst einen ausgeprägten Chlorpropamid-Flush zeigte, führte zu der Frage nach der Beziehung zwischen Enkephalin-induziertem Flush und dem Chlorpropamid-Alkohol-Flush.

Es gelang, den CPA-Flush durch Infusion des spezifischen Opiatantagonisten Naloxon (Narcanti^R - 0,4 mg/min. über 25 Minuten) zu durchbrechen. Gleichzeitig aber war es möglich, den Flush durch DAMME-Infusion zu provozieren (LESLIE/PYKE/STUBBS 1979).

Diese DAMME-induzierte Flushreaktion zeigten jedoch nur Probanden, die auch einen positiven CPA-Flush aufwiesen.

Die Ergebnisse dieser Versuche lassen auf eine erhöhte Sensibilität gegenüber Enkephalinen bei Probanden mit CPA-Flush schließen.

JEFFERYS, STRAKOSCH und KEEN (1979) gingen der Frage nach, ob die gesteigerte Enkephalinsensibilität und damit auch der hierdurch induzierte Flush auf einem zentralen oder einem peripheren Wirkmechanismus basiert.

Ausgehend von der Beobachtung, daß die mit dem CPA-Flush verbundene Vasodilatation auch die Konjunktivalgefäße des Auges mit einschloß, untersuchten die Autoren die Wirkung einer direkten DAMME - Applikation in den Konjunktivalsack.

Es konnte dabei kein Unterschied in der peripheren lokalen Reaktion zwischen Probanden mit und ohne Flushphänomen festgestellt werden.

Auch ließ sich keine lokale Vasodilatation der Haut im Wangenbereich mit der DAMME-Lösung provozieren.

Die Autoren schlossen hieraus, daß der Enkephalin-induzierte Flush einen zentralen Ursprung hat, wobei ein spezifischer, vasodilatierender Mechanismus aktiviert, oder aber die tonische Vasokonstriktion gehemmt werden könnte (JEFFERYS/STRAKOSCH/KEEN 1979).

Hierfür spricht auch die Beobachtung von SOLER und MOTL (1979), die das Flushphänomen bei einem Patienten mit zentralem Diabetes insipidus, der wegen der günstigen Wirkungen auf die ADH-Ausschüttung mit Chlorpropamid therapiert wurde, registrierten.

Der Patient entwickelte innerhalb von zehn Monaten zusätzlich einen nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus.

Aus dieser ungewöhnlichen Kombination der beiden Krankheitsbilder - zentraler Diabetes insipidus und Typ-II-Diabetes - schlossen die Autoren auf eventuell vorhandene gemeinsame ätiologische Faktoren, wobei einer dieser hypothetischen Komponenten die Veränderung der Regulation opiatähnlicher Neuropeptide im Hypothalamus darstellen könnte.

Der CPA-Flush des Patienten zeigte in diesem Fall frühzeitig ein bestehendes hohes Risiko zur Diabetesentwicklung an und führte zu der Frage, ob die therapeutische Chlorpropamidwirkung beim Diabetes insipidus, wie der CPA-Flush selbst, durch ß -Endorphine vermittelt wird.

HORROBIN und MANKU (1980) hingegen sind der Ansicht, daß der CPA-Flush nicht durch einen zentralen Mechanismus provoziert wird, sondern vielmehr auf ein peripheres Geschehen zurückzuführen ist.

Die Autoren führen zur Belegung ihrer Hypothese folgende Gründe an:

1. stimuliere Alkohol in klinisch relevanter Konzentration die Produktion des Vasodilatator-Prostaglandins PG E_1 in den Thrombozyten,

2. sei das Opioid l-Levorphanol in niedriger Konzentration imstande, die Bildung von PG E_1 zu fördern, während ß-Endorphin und hohe l-Levorphanol-Konzentrationen die PG E_1-Bildung hemmen,
3. könne der CPA-Flush auch durch PG E_1 - Infusion provoziert werden und
4. seien 300 mg Aspirin, wie sie von STRAKOSCH et al. (1980) erfolgreich zur Flushblockade benutzt worden sind, ihrer Meinung nach nicht imstande, die Prostaglandin-Synthese im Gehirn oder im Gefäßendothel zu hemmen, wohl aber in den Thrombozyten und mit großer Wahrscheinlichkeit auch in der Lunge.

Die Autoren sehen die Ursache des Flushphänomens daher in der alleinigen Steigerung der PG E_1 - Synthese in den menschlichen Thrombozyten durch Alkoholgabe oder durch Aktivierung bestimmter peripherer Opiatreceptoren.

Enkephaline sind natürlich vorkommende Pentapeptide mit niedrigem Molekulargewicht, deren Aminosäuresequenz in dem größeren Peptid ß-Endorphin (ß-LPH-61-91), welches seinerseits aus den letzten 31 Aminosäuren (sog. C-Fragment) des ß-Lipotropins (ß-LPH-1-91) besteht, enthalten ist (HUGES et al. 1975, LAZARUS et al. 1976, BRADBURY et al. 1976, GUILLEMIN 1977, BRADBURY et al. 1978).

Tabelle 2 zeigt die Aminosäuresequenz (und einige Molekulargewichte) der wichtigsten Endorphine und Enkephaline.

Enkephaline werden als Transmitter eines endogenen schmerzhemmenden Systems angesehen, dessen Aktivierung aufsteigende Schmerzbahnen hemmt (GUILLEMIN 1977).

Die opiat-ähnliche Wirkung dieser Neuropeptide, die für deren weitreichenden metabolischen Effekt verantwortlich gemacht wird (STUBBS et al. 1978, VON GRAFFENRIED et al. 1978), erklärt sich durch die Tatsache, daß sowohl für Morphine als auch für Enkephaline die gleichen Rezeptoren identifiziert worden sind (SIMANTOV/SNYDER 1976) und außerdem eine strukturelle Ähnlichkeit zwischen Enkephalinen und Opiaten nachgewiesen werden konnte (HORN/RODGERS 1976).

WATERFIELD et al. (1976) wiesen eine Kreuztoleranz zwischen Morphinen und Methionin-Enkephalin nach.

Die hohe Affinität der Enkephaline zu dem zentralnervösen Opiatrezeptor wird für die wichtige Rolle dieser Substanzen bei der Schmerzperzeption verantwortlich gemacht (BRADBURY et al. 1976, VALE et al. 1977, GUILLEMIN 1977).

Enkephaline findet man im Gehirn, im Rückenmark, in den sympathischen Ganglien, im Nervus splanchnicus sowie im Nebennierenmark (ATHWE/KUHAR 1977, HUGES et al. 1977, SIMANTOV et al. 1977, SCHULTHBERG et al. 1978), wobei die Konzentration in verschiedenen Teilen des ZNS keineswegs einheitlich ist (CUELLO 1978).

Relativ häufig findet man Enkephaline auch im Magen-Darm-Trakt (PERT/SNYDER 1973, FORSSMAN et al. 1977, LINNOILA et al. 1978, SACHSE et al. 1980), wobei hier, genau wie im Gehirn, die hohe Zahl benachbarter Opiatreceptoren auffällt (PERT/SNYDER 1973, SNYDER 1975).

Auf welchem Wege die Interaktion von Chlorpropamid und Alkohol imstande ist, opiat-ähnliche Wirkung zu induzieren, ist letztlich unklar (LESLIE/PYKE/STUBBS 1979).

Alkohol selbst scheint hierbei eine gewisse morphinartige Aktivität entwickeln zu können.

Dies zeigten Untersuchungen von SORENSEN und MATTISSON (1978) sowie von JEFFCOAT et al. (1979), die bei komatösen Zuständen infolge Alkoholintoxikation mit Erfolg den Opiatantagonisten Naloxon einsetzten.

Besondere Aufmerksamkeit verdient die Beobachtung, daß Acetaldehyd mit Dopamin ein spontanes Kondensationsprodukt (Salsolinol) bilden kann, das eine morphinähnliche Struktur aufweist (FUSSGÄNGER 1981).

Wenn diese Verbindung, wie im Tierversuch nachgewiesen, auch beim Menschen opiatähnliche Effekte auslösen sollte, könnte dies eine Erklärung für die spezifische morphinartige Alkoholwirkung sein.

Weiterhin beeinflußt Alkohol dosisabhängig den Calziumstoffwechsel des Gehirns im Sinne einer Abnahme des Ca^{++} -Gehaltes, wobei dieser Alkoholeffekt ebenfalls durch Naloxon blockiert werden kann. (ROSS et al. 1974, ROSS 1976).

Beachtenswert ist, daß auch für die Morphine eine ähnliche Wirkung beschrieben worden ist (ROSS et al. 1974, CARDENAS/ ROSS 1975).

Weiterhin konnte durch Vorbehandlung mit Naloxon die durch Methionin-Enkephalin hervorgerufene Erhöhung der Prostaglandinkonzentration im ZNS der Ratte signifikant reduziert werden (SCOTO 1979).

Der Äthylalkohol konnte hierbei die Prostaglandinfreisetzung durch einen direkten zentralen Effekt oder aber indirekt über eine vermehrte Enkephalinausschüttung provozieren.

Die Hypothese, nach der die primäre Alkoholwirkung auf die Enkephalinausschüttung geringer sein soll als auf die direktzentrale Prostaglandinausschüttung, erfährt durch die Möglichkeit der Blockade des CPA-Flushs durch Naloxon Unterstützung (STRAKOSCH et al. 1980).

Nach LESLIE und PYKE (1978) ist der Typ-II-Diabetes streng mit dem Auftreten des CPA-Flushs gekoppelt. Der CPA-Flush wiederum scheint eng mit einer erhöhten Enkephalinsensibilität verbunden zu sein (LESLIE/PYKE/STUBBS 1979).

Dabei drängt sich die Frage auf, ob Enkephaline oder auch andere Neuropeptide mit Opiatwirkung eine Rolle in der Entstehung des nicht-insulinabhängigen Diabetes spielen.

Auf den Einfluß des zentralen Nervensystems für die Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase hat bereits im Jahre 1855 Claude BERNARD hingewiesen. Durch Punktion des Bodens des 4. Hirnventrikels gelang es ihm bei Kaninchen eine Hyperglykämie zu erzeugen.

Nach FELDBERG (1976) beruht dieser experimentell ausgelöste Diabetes möglicherweise auf dem gleichen Wirkungsmechanismus, über den auch die Morphine und ihre Derivate Hyperglykämien auslösen.

FELDBERG (1976) spricht in diesem Zusammenhang von einer chemischen oder pharmakologischen Läsion, im Gegensatz zu der mechanischen Alteration dieses Hirnbezirkes durch die Methode von BERNARD (1855).

Die Tatsache, daß Morphine in hoher Dosierung imstande sind, durch einen zentralen Wirkmechanismus Hyperglykämien auszulösen, ist seit längerer Zeit bekannt (ROSS 1918, BORISON et al. 1962, FELDBERG/SHALIGRAM 1972).

Dies zeigten auch die Untersuchungen von BORISON et al. (1962) und FELDBERG (1972, 1974, 1976), die durch Morphininjektionen in die Hirnventrikel oder in den Hirnstamm von Katzen eine schnell einsetzende, intensive Hyperglykämie provozieren konnten, wobei Naloxon in hohen Dosen diese morphininduzierte Hyperglykämie verhindern konnte (LESLIE/HARRIS/PYKE 1980).

Den gleichen Effekt erreichte man auch durch Injektion von ß -Endorphin (ß-LPH- 61-91, C-Fragment) (FELDBERG/SMYTH 1977), Neurotensin (BROWN/VALE 1976, NAGAI/FROHMAN 1978) und Bombesin (BROWN/RIVIER/VALE 1978).

Für die beiden zuletzt genannten Peptide, ebenso wie bei dem Neuropeptid Substance P (BROWN/VALE 1976), wurden auch periphere Wirkungen diskutiert.

Substanzen wie VIP, Somatostatin, Substance P, Neurotensin, Endorphine und Prostaglandine müssen hierbei als Neurotransmitter des autonomen Nervensystems, welches die Sekretion der Inselzellen des Pankreas reguliert, angesehen werden.

Die Substanzen entfalten ihre Wirkung an der peptidergen Synapse im Gegensatz zu Stoffen, die an der adrenergen bzw. cholinergen Übertragung beteiligt sind (LESLIE/HARRIS/PYKE 1980).

Obwohl für diesen Effekt sympathische Entladungen verantwortlich gemacht werden, unterscheidet er sich dennoch in der Wirkung auf den ventralen Hirnstamm und durch die Möglichkeit der Aufhebung durch eine Vollnarkose von der intraventrikulären Applikation von Adrenalin (FELDBERG 1976,

FELDBERG/SMYTH 1977).

Außerdem ist für Opiate ein direkter Effekt auf die Insulinsekretion nachgewiesen worden.

Morphine und auch das β-Endorphin erhöhten bei selektiver Perfusion des isolierten Hunde- bzw. Rattenpankreas mit diesen Substanzen sowohl den Insulin- als auch den Glukagonspiegel (IPP/DOBBS/UNGER 1978, SACHSE et al. 1980).

Als weiterer Effekt ist für das β-Endorphin eine Stimulation der Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion nachgewiesen worden (GUILLEMIN 1977).

Auch die Enkephaline beeinflussen die Insulinsekretion, was an isolierten Langerhans-Inseln gezeigt werden konnte (PYKE 1979, LESLIE/HARRIS/PYKE 1980).

In niedriger Konzentration stimulierten Enkephaline die Insulinsekretion, in höheren Konzentrationen zeigten sie einen inhibitorischen Effekt (SACHSE 1980), wobei beide Antworten durch Naloxon geblockt werden konnten(LESLIE/HARRIS/PYKE 1980).Demnach scheinen Neuropeptide in der Lage zu sein, den Blutglucosespiegel sowohl durch einen peripheren Effekt auf die pankreatischen β-Zellen, als auch durch einen zentralen Effekt auf den Hirnstamm zu erhöhen.

Die unmittelbare Nachbarschaft von Opiat-, Insulin- und Somatostatinreceptoren im Gehirn unterstützt die Meinung, daß morphinartig-wirkende endogene Neuropeptide möglicherweise in die zentrale Insulinregulation eingreifen (PETRUSZ et al. 1977, BROWN et al. 1978, HAVRANKOVA et al. 1978).

Die Effekte von Neuropeptiden mit morphinanaloger Wirkung auf die neuronale Aktivität bestimmter Hirnregionen führten zu der Vermutung, daß sie eine bedeutende Rolle in der neuralen Erregungsübertragung spielen (NICOLL et al. 1977).

So wurde die Hypothese aufgestellt, daß Enkephaline und Endorphine als eine neue Klasse von zentralen Neurotransmittern angesehen werden müßten (NICOLL 1977, GUILLEMIN 1978).

Dies zeigten auch Untersuchungen von LESLIE, BELLAMY und

PYKE (1979) über den Zusammenhang von CPA-Flush und Asthma bronchiale.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß der durch Alkohol und Chlorpropamid induzierte Asthmaanfall durch opiatähnlich-wirkende Peptide, wie beispielsweise den Enkephalinen, vermittelt wird.

Die Enkephaline könnten hierbei als Neurotransmitter fungieren.

Ebensogut könnte aber auch eine lokale Hormonwirkung verantwortlich sein, wofür die Beobachtung spricht, daß Karzinoide ähnliche Peptide produzieren und somit auch Asthmaanfälle und Flushreaktionen auslösen können.

Aufgrund aller bisherigen Untersuchungen müssen weitverbreitete opiat-vermittelte Effekte auf die Glukosehomöostase durch die Enkephaline angenommen werden.

Die Neuropeptide scheinen hierbei ihre Wirkung über das sympathische Nervensystem und über das Nebennierenmark zu entfalten und auf diese Weise die hepatische Glukosemobilisation und Insulinsekretion des Pankreas zu beeinflussen.

Deutlich wird dies durch die, wenn auch nur geringe Erhöhung des Blutglucosespiegels durch intravenöse Gabe von DAMME (STUBBS et al. 1978).

Die genauen Entstehungsmechanismen des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus sind derzeit noch unbekannt.

Welche Bedeutung den Enkephalinen oder anderen Neuropeptiden in der Pathogenese des Typ-II-Diabetes zukommt, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden.

Dennoch scheint die genetisch bedingte Hypersensibilität gegenüber Enkephalinen bei Patienten mit Typ-II-Diabetes in ursächlicher Beziehung zur Pathogenese dieses Krankheitsbildes zu stehen.

1.3. Prostaglandine und Chlorpropamid-Alkohol-Flush

Seit langem ist die Entwicklung der Mikroangiopathie als spezifische Komplikation des Diabetes mellitus bekannt, ebenso die erhöhte Bereitschaft von Diabetikern für die Atherosklerose und Thrombose (BERN 1978).

Bei Diabetikern konnte auch eine Störung der Blutkoagulation und der Thrombozytenfunktion nachgewiesen werden. Diese manifestierte sich in einer Abnahme der fibrinolytischen Aktivität (FEARNLEY et al. 1963), in der Zunahme der Thrombozytenreaktivität (KWAAN et al. 1972, HALUSHKA et al. 1977) gegenüber ADP, Kollagen, Epinephrin und Arachidonsäure, ferner in einer erhöhten spontanen Aggregation (BREDDIN et al. 1976, BERN 1978) und einer gesteigerten Thrombozytenumsatzrate. Diese war erkennbar an der erhöhten Zahl von Megathrombozyten (GARK et al. 1972, COLWELL et al. 1976), bei gleichzeitiger Verkürzung der Gesamtüberlebensdauer (FERGUSON et al. 1975, MUSTARD/PACKHAM 1977, BERN 1978).

Die dargestellten Veränderungen des Gerinnungssystems wurden besonders häufig bei Diabetikern mit bereits manifesten vaskulären Komplikationen beobachtet (HEATH et al. 1971, BERN 1978, ZIBOH et al. 1979).

Die Thrombozyten-Hyperreaktivität bei Diabetikern wird als Folge eines veränderten Prostaglandinmetabolismus der Thrombozyten mit gesteigerter Aktivität des Prostaglandin-Synthetase-Systems betrachtet (HALUSHKA et al. 1977, SILBERBAUER et al. 1979) (Abbildung 4).

Hierdurch kommt es zu einem vermehrten Anfall von PG G_2 , PG H_2 und Thromboxan A_2. Diese Substanzen üben im Gegensatz zum Prostacyclin (PG I_2) einen starken aggregationsfördernden Effekt auf Thrombocyten aus (MUSTARD/PACKHAM 1977, WAITZMAN 1979, ZIBOH et al. 1979).

Das die Thrombozytenaggregation hemmende Prostacyclin (PG I_2) wird primär im Endothel der Gefäßwand produziert (MONCADA et al. 1976, MONCADA et al. 1977, MONCADA/VANE 1978).

Bei der Frage nach der ätiologischen Bedeutung der Prostaglandine in der Pathogenese der diabetischen Angiopathie nehmen Untersuchungen von BARNETT, SPILIOPOULOS und PYKE (1980) eine zentrale Stellung ein.

Die Autoren konnten zeigen, daß die Chlorpropamid-induzierte Flush-Reaktion durch Indomethacin (Ammuno^{R}) geblockt werden kann.

Die Blockade war allerdings nur bei zwei Drittel der Patienten, die keine nachweisbare vaskuläre Angiopathie aufwiesen, erfolgreich und mißlang gänzlich bei Patienten mit schon bestehenden vaskulären Komplikationen. Im letztgenannten Patientenkollektiv konnte nicht einmal eine Reduktion der Flushreaktion erreicht werden.

Das unterschiedliche Flushverhalten der Patienten nach Indomethacin wurde als erster Hinweis auf einen möglichen metabolischen Unterschied zwischen Diabetikern, bei denen sich vaskuläre Komplikationen entwickeln, und solchen, bei denen diese Entwicklung ausbleibt, gedeutet (BARNETT/SPILIOPOULOS/PYKE 1980).

Es scheinen sich somit zwei unterschiedliche Gruppen von Diabetikern abzuzeichnen - eine solche, bei der der CPA-Flush durch Indomethacin geblockt werden kann und eine andere, bei der dieses nicht möglich ist.

Die genaue metabolische Unterscheidung dieser beiden Gruppen ist derzeit noch unklar.

BARNETT, SPILIOPOULOS und PYKE (1980) sind der Meinung, daß bei Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, bei denen der CPA-Flush durch den Prostaglandininhibitor Indomethacin geblockt werden kann, diabetische Gefäßschäden eine Ausnahme darstellen.

Es wird angenommen, daß die Prostaglandine die Frequenz und das Ausmaß diabetischer Angiopathien entscheidend beeinflussen.

Eine deutlich erniedrigte Prostacyclinproduktion bei Diabe-

tikern ist von mehreren Autoren nachgewiesen worden (SILBERBAUER et al. 1979, JOHNSON et al. 1979).

Dabei wird von einer Prostacyclin-Imbalance der Thrombozyten des Diabetikers ausgegangen.

Nach SILBERBAUER et al. (1979) könnte das durch die verminderte Prostacyclinproduktion geschwächte Abwehrsystem gegen die Thrombozytenablagerung den Beginn und die Progression der diabetischen Mikroangiopathie fördern.

Eine signifikante Erniedrigung der PG I_2 - Ausschüttung wurde auch im Tierversuch beim experimentell ausgelösten Streptozotocin-Diabetes der Ratte gefunden (HARRISON et al. 1978).

Bemerkenswerterweise gelang es hierbei, durch eine gute Stoffwechseleinstellung mit Insulin die Prostacyclinspiegel wieder zu normalisieren.

Gleichzeitig aber muß darauf hingewiesen werden, daß die bisher vorliegenden Arbeiten durchaus unterschiedliche Resultate im Hinblick auf die Prostacyclinkonzentration beim Diabetiker zeigen.

So fanden DAVIS et al. (1979) bei Diabetikern und stoffwechsel-gesunden Kontrollpersonen keinerlei Unterschied in den Konzentrationen von 6-keto-PG $F_{1\alpha}$ und Thromboxan B_2 (TXB_2).

Demgegenüber wiesen DOLLERY et al. (1979) signifikant niedrigere Konzentrationen von 6(9)-oxo-PG $F_{1\alpha}$, einem stabilen Metaboliten des Prostacyclins, bei Diabetikern mit ausgeprägter Retinopathie nach.

ZIBOH et al. (1979) berichteten von einer gesteigerten Thromboxan B_2 - Produktion in Anwesenheit von ADP in den Thrombozyten von Diabetikern und unterstrichen die vasokonstriktorische und thrombozytenaggregierende Wirkung dieser Substanz.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch SAMUELSSON et al. (1975) .

WAITZMAN (1979) gelang der Nachweis einer fehlenden Progression der diabetischen Retinopathie während der Therapie mit Prostaglandin-Synthetase-Inhibitoren.

Auch scheint die Aspirin-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und zusätzlichem Diabetes mellitus in der Lage zu sein, den Beginn der diabetischen Retinopathie zu verzögern (POWEL/FIELD 1964).

Bedeutungsvoll scheint in diesem Zusammenhang die Blockierbarkeit des CPA-Flushs zu sein (STRAKOSCH et al. 1980).

Der genaue Angriffspunkt des Aspirins ist noch unklar. Erwiesen ist lediglich eine Hemmung der Cyclo-Oxygenase im Prostaglandinmetabolismus durch Aspirin und Indomethacin (MUSTARD/PACKHAM 1977, HAMAMDZIC/MALIK 1977, WAITZMAN 1979) (Abbildung 4).

Ebenso aber könnte die Blockade des CPA-Flushs durch Aspirin völlig unabhängig vom Prostaglandinmetabolismus erfolgen.

STRAKOSCH et al. (1980) glauben, daß der Chlorpropamid- oder auch der Enkephalin-induzierte Flush durch eine zentrale Wirkung dieser Substanzen im Prostaglandinstoffwechsel hervorgerufen wird, und daß die Aspirin- und Indomethacin-Blockade dieses Reaktionsablaufes auf einer Beeinflussung der Prostaglandinsynthese basiert.

Der genaue Wirkmechanismus, abgesehen von der bereits erwähnten Hemmung der Cyclo-Oxygenase, ist jedoch bisher nicht bekannt.

BARNETT, SPILIOPOULOS und PYKE (1980) nehmen aufgrund ihrer Untersuchungen an, daß die Prostaglandine bei Diabetikern die Entwicklung sowohl der Mikro-, als auch der Makroangiopathie beeinflussen.

Aus Zwillingsuntersuchungen schließen die gleichen Autoren außerdem, daß die Indomethacin-Blockade des CPA-Flushs, wie dieser selbst, ein vererbtes Phänomen ist.

Zur Klärung der Frage, ob eine verminderte Prostacyclinpro-

duktion ein mit dem Diabetes mellitus eng verknüpftes Phänomen ist, oder ob die verringerten Prostacyclinspiegel nur als Folge einer zur Zeit nicht näher definierbaren Störung des Metabolismuses der Thrombozyten ohne direkten Bezug zum Krankheitsbild des Diabetes mellitus aufgefaßt werden müssen (MUSTARD/PACKHAM 1977), sind weitere Untersuchungen notwendig.

1.4. Chlorpropamid-Alkohol-Test

Seit Einführung des Antidiabetikums Chlorpropamid ist als eine Nebenwirkung die Alkoholüberempfindlichkeit beobachtet worden.

Sie äußert sich als Blutandrang zum Kopf (in der Literatur DESALCEDO/BORGES 1959 als "cephalic congestion" beschrieben) verbunden mit einer ausgesprochenen Hitzeempfindung im Gesicht.

Die Zunahme der Hautdurchblutung ist an einer Hautrötung in diesem Bereich erkennbar.

LESLIE und PYKE (1978) registrierten eine solche Unverträglichkeitsreaktion bei einer Mutter und ihren zwei Töchtern, die wegen eines nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus mit Chlorpropamid behandelt wurden.

Die Autoren stellten die Frage nach einem möglichen genetischen Zusammenhang der Flushreaktion mit dem Diabetes mellitus.

Um die Frequenz des familiären Auftretens der Flushreaktion zu prüfen, führten LESLIE und PYKE (1978) einen Chlorpropamid-Alkohol-Test durch (Abbildung 5).

Den Probanden wurde zunächst eine von Chlorpropamid nicht zu unterscheidende Placebo Tablette und anschließend (12 und 36 Stunden danach) 40 ml Sherry verabreicht.

48 Stunden nach der Placebogabe erhielten die Probanden 250 mg Chlorpropamid, und 12 und 36 Stunden später wiederum 40 ml Sherry.

Die Probanden wurden angehalten, auf jede Reaktion nach der Tabletten- und Alkoholgabe zu achten. Bei einigen Probanden trat der erwartete Flush auf, der immer das Gesicht betraf, seltener zusätzlich auch den Nackenbereich oder die Streckseiten der oberen Extremitäten.

Gekoppelt war diese Flushreaktion mit einem warmen, prikkelnden, manchmal auch brennenden Gefühl im Gesichtsbereich. Vereinzelt traten auch leichtere Formen von Dyspnoe auf.

Die Symptome entwickelten sich gewöhnlich innerhalb von 20 Minuten nach Alkoholaufnahme und dauerten ungefähr 30 bis 60 Minuten.

Von einem positiven Testergebnis sprachen LESLIE und PYKE (1978) nur dann, wenn ein Gesichtsflush nach Chlorpropamid und Alkohol, nicht aber nach Placebo und Alkohol, auftrat.

Die Reaktionen wurden vom Probanden angegeben oder aber objektiv vom Untersucher festgestellt.

Die Flushreaktion trat in einigen Fällen nach nur einmaliger Chlorpropamidgabe noch mehrere Tage lang bei Alkoholzufuhr auf. Deshalb wurde (ohne Wissen der Patienten) die Placebotablette immer zuerst verabreicht.

Der Test wurde somit zunächst in Form einer einfachen Blindstudie angewandt.

Die Beurteilung des Tests basierte auf einem sichtbaren Gesichtsflush und auf der subjektiven Angabe der Patienten über eventuell bemerkte Hitzeempfindungen im Gesichtsbereich.

Das Grundschema dieses Chlorpropamid-Alkohol-Tests wurde von nachfolgenden Arbeitsgruppen im wesentlichen unverändert übernommen.

Eine weitere Entwicklungsstufe des Chlorpropamid-Alkoholtests wurde 1979 ebenfalls von LESLIE, PYKE und STUBBS vorgestellt.

In einer Untersuchung über die Beziehung von Flushreaktion und dem Enkephalin-Analogon DAMME benutzten die Autoren zur Provokation der Flushreaktion zwar das von ihnen selbst erstmalig verwendete Grundschema des Tests, registrierten in dieser Studie jedoch zusätzlich die Hauttemperatur während des Tests.

Diese wurde an zwei Körperstellen gleichzeitig gemessen; auf der Wange und auf der Streckseite des Unterarms der Patienten.

Auf der Wange lag der genaue Meßpunkt 2 cm unterhalb des äusseren Randes des Auges, am Unterarm wurde 8 cm proximal des

Handgelenkes gemessen.

Bevor mit den eigentlichen Hauttemperaturmessungen begonnen wurde, wurde bei konstanter Raumtemperatur von 23 - 24° C abgewartet, bis sich die Patienten der Umgebungstemperatur angepaßt hatten. Dieses war in der Regel dann der Fall, wenn das Meßgerät eine Konstanz der Hauttemperatur über 15 Minuten anzeigte.

Nach der Chlorpropamid- und Alkoholgabe stieg die im Abstand von 5 Minuten registrierte Hauttemperatur kontinuierlich bis zu einem Maximalwert an, der gewöhnlich in etwa 10 bis 20 Minuten, immer aber innerhalb einer Stunde, erreicht wurde.

Als Kriterium dafür, ob eine positive oder negative Testreaktion vorlag, werteten die Autoren einen Temperaturanstieg von mehr als 1.1° C nach Chlorpropamid und Alkohol.

RADDER, BOX und LEMKES (1980) übernahmen in ihren Versuchen das Testschema von LESLIE und PYKE unverändert und zeichneten wie diese die Hauttemperatur fortlaufend auf.

Auch DE SILVA, TUNBRIDGE und ALBERTI (1981) hielten sich im Prinzip an das von LESLIE und PYKE vorgeschlagene Schema.

Sie benutzten ein digitales Thermometer mit einem Auflösevermögen von 0,1° C; gemessen wurde jeweils auf der Wange, 2 cm unterhalb der Außenkante des Auges.

Mit den Messungen starteten diese Autoren nach einer Anpassungsphase von wenigstens 45 Minuten, allerdings immer nur dann, wenn mindestens 20 Minuten lang eine konstante Hauttemperatur aufgezeichnet werden konnte.

Die Raumtemperatur lag in dieser Studie zwischen 22.8 und 24.0° C, der Gesamtzeitraum, über den die Hauttemperaturmessungen vorgenommen wurden, betrug 45 Minuten.

Das Gefühl von Wärme oder Brennen im Gesichtsbereich der Patienten galt den Autoren nur dann als Kriterium für ein positives Testergebnis, wenn diese Sensationen ausschließlich nach Chlorpropamid und Alkohol, nicht aber nach Placebo und Alkohol auftraten.

Wurde auch nach Placebo und Alkohol eine solche Reaktion vom Patienten angegeben, so wurde diese als "einfacher Alkoholflush" bezeichnet.

Obwohl Hauttemperaturmessungen durchgeführt wurden, bewerteten DE SILVA, TUNBRIDGE und ALBERTI (1981) den Test nach den subjektiven Angaben des Probanden.

Darüber, ob die Flushreaktion bei den Patienten auch vom Untersucher beobachtet und registriert wurde, liegen in dieser Untersuchung keine Angaben vor.

Eine weitere Arbeitsgruppe modifizierte den Flush-Test dahingehend, daß statt der 40 ml Sherry lediglich 20 ml gegeben wurde (KÖBBERLING, BENGSCH et al. 1980).

Zur Testbewertung wurde den Patienten jeweils eine Stunde nach der Alkoholgabe ein Fragebogen zur Beantwortung vorgelegt, in dem mehrere mögliche Reaktionen, die aufgelistet zur Auswahl standen, angekreuzt werden konnten.

Die Antwort "Hitzeempfindungen im Gesicht" wurde als positives Testergebnis gewertet, ein Placebotest wurde nicht durchgeführt.

In einer zweiten Studie der Autoren wurde die Hauttemperatur der Probanden mit einem auf der Wange befestigten Sensor kontinuierlich gemessen.

Der Sherry wurde nach 20-minütiger Konstanz der Hauttemperatur verabreicht. Die Raumtemperatur lag im Mittel bei $20^{o}C$.

In Anlehnung an die Bewertung von LESLIE und PYKE (1979) bezeichneten KÖBBERLING, BENGSCH et al. (1980) einen Temperaturanstieg von 1.2^{o} C oder mehr innerhalb von 30 Minuten nach Alkoholgabe im Chlorpropamidtest als positive Reaktion.

1.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, den Chlorpropamid-Alkohol-Test zu standardisieren.

Die Bewertung des Tests soll nicht durch subjektive Symptome der Probanden oder objektive Beobachtung des Untersuchers, sondern durch Temperaturmessungen in einem Placebo-Alkohol-Test und einem Chlorpropamid-Alkohol-Test erfolgen.

Die für die klinische Praxis relevante Frage, inwieweit der Chlorpropamid-Alkohol-Test als genetischer Marker für den dominant erblichen MODY - Diabetes betrachtet werden kann, soll aufgegriffen und anhand des eigenen Krankengutes überprüft werden.

2. DIABETES MELLITUS VOM MODY - TYP

2.1. Problematik einer eindeutigen Klassifikation des MODY - Diabetes

Die Kenntnis, daß der Diabetes mellitus kein ätiologisch, pathogenetisch oder klinisch einheitliches Krankheitsbild darstellt, hat das Bedürfnis nach einer systematischen Einteilung und Definition dieser Erkrankung wachgerufen.

Es existieren eine Reihe von Klassifikationen, die auf unterschiedlichen Kriterien aufbauen.

So findet man Einteilungen des Diabetes mellitus nach dem Stadium der Erkrankung, nach dem Manifestationsalter, oder nach der Ätiologie.

Als einen Schritt vorwärts auf dem Wege zu einer international einheitlichen Klassifikation ist das Konzept der NATIONAL DIABETES DATA GROUP (NIH) (1979) zu bezeichnen.

Diese Klassifikation impliziert, daß der Erwachsenentyp des Diabetes (Typ-II-Diabetes, NIDDM) auch im Jugendalter auftreten kann, umgekehrt es aber auch möglich ist, daß sich der insulinabhängige Diabetes erst im Erwachsenenalter manifestieren kann.

Dabei stellt sich die Frage, ob der MODY-Diabetes eine frühe Manifestation des Typ-II-Diabetes ist, oder ob dieser Diabetes-Typ ein anderes eigenständiges Krankheitsbild darstellt und als solches dann auch klassifiziert werden müßte.

2.2. Historischer Überblick

Einzelne Berichte über Fälle von mildem Diabetes bei Jugendlichen können in der Literatur zurückverfolgt werden bis zum Jahre 1797 (ROLLO 1797).

1907 wurde über eine milde, nicht ketotische Diabetesform bei einem nichtadipösen Jugendlichen in den Tropen berichtet (CHARLES et al. 1907).

Vor 1916 erschienene Berichte müssen allerdings mit Zurückhaltung interpretiert werden, da ohne Blutzuckerbestimmungen die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen einer milden, asymptomatischen Diabetesform und dem Krankheitsbild der, gewöhnlich dominant vererbten, renalen Glucosurie schwierig ist (HJARNE 1927, ELSAS/ROSENBERG 1969).

GRAHAM beschrieb 1921 zwei Fälle mit eindeutigem chemischem Diabetes im Jugendalter, in denen es gelang, 5 Jahre lang nur durch diätetische Maßnahmen eine befriedigende Stoffwechseleinstellung zu erreichen.

Mit der Entdeckung des Insulins durch BANTING und BEST im Jahre 1921 folgte eine Periode in der, bedingt durch die eindrucksvollen Effekte des neuentdeckten Pankreashormons, die Existenz des milden, asymptomatischen Diabetes durch die oft sofort einsetzende Insulintherapie verdeckt wurde.

Es wurde allerdings auch während dieser Zeit von einigen Fällen berichtet, in denen bei jungendlichen Patienten mit einem asymptomatischen Diabetes eine Behandlung mit oralen Antidiabetika zu einer deutlichen Besserung der Kohlenhydrattoleranz führte (KINSELL et al. 1956, HEINEMAN et al. 1956, RENOLD et al. 1956, PURNELL et al. 1956, MORTIMORE et al. 1956, VOLK et al. 1956, FAJANS et al. 1956, LUNDBAEK et al. 1959).

Die eigentliche Wiederentdeckung des milden Diabetes erfolgte 1960 durch FAJANS und CONN.

Die Autoren zeigten, daß der asymptomatische, latente oder chemische Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen

mittels eines Glucosetoleranztests diagnostiziert werden kann.

Gleichzeitig wurde vermutet, daß diese Patienten eine Kohlenhydratintoleranz nicht-progressiver Form, ähnlich der des typischen Erwachsenendiabetes, entwickeln können (FAJANS/CONN 1962, FAJANS/CONN 1965, FAJANS et al. 1969, FAJANS et al. 1970, FAJANS et al. 1973).

Im Jahre 1965 benutzten FAJANS und CONN erstmalig den Begriff "maturity-onset type diabetes of the young" und betonten die familiäre Häufung dieses Krankheitsbildes.

Seit 1966 erschienen ähnliche Berichte anderer Autoren (LISTER 1966, BURKEHOLDER et al. 1967, JOHANSEN/LUNDBAEK 1967, SISK 1968, PAULSEN et al. 1968, CHIUMELLO et al. 1969, KAHN et al. 1969, ROSENBLOOM 1970, ROSENBLOOM et al. 1972).

Auch von ihnen wurde auf die Möglichkeit hingewiesen, daß asymptomatische Diabetesformen bei Kindern und Jugendlichen mit Hilfe des Glucosetoleranztests verifiziert werden können.

TATTERSALL stellte 1974 3 Familien mit milder Diabetesform vor, die trotz der Diagnosestellung im Jugendalter über einen Zeitraum von 40 Jahren zu keiner Insulinabhängigkeit führte.

TATTERSALL konnte zeigen, daß sich dieser Diabetes-Typ vom jugendlichen, in kurzer Zeit zur Insulinabhängigkeit führenden Diabetes unterscheidet und autosomal dominant vererbt wird.

Im Jahre 1976 taucht in der Literatur zum ersten Mal die Abkürzung "MODY" für "maturity-onset type diabetes of young people" auf.

TATTERSALL und FAJANS (1975), die diese Abkürzung einführten, zeigten anhand von 26 Familienstudien, daß der MODY-Diabetes einem autosomal dominanten Erbgang folgt und unterstrichen damit die schon 1974 von TATTERSALL aufgestellte Aussage.

Man betrachtete den MODY - Diabetes zunächst als ein durch Zufall entdecktes Vorstadium des klassischen, insulinabhängigen, juvenilen Diabetes (IDDM), und setzte hiermit ein totales Versiegen der Insulinproduktion bei jeder Form von jugendlichem Diabetes voraus (WHITE 1956, MURTHY et al. 1968).

Unterstützung fand diese Meinung durch Autoren wie HALES (1967) und JOHANSEN (1971), die über die progrediente Entwicklung eines primär mild und asymptomatisch verlaufenden Diabetes zur klassischen, insulinabhängigen Form berichteten.

Diese fortschreitende Entwicklung bis zur Insulinabhängigkeit schien aber nicht die Regel zu sein, vielmehr zeigte die Mehrzahl der jugendlichen Patienten mit mildem Diabetes ein dem typischen Erwachsenendiabetes ähnliches Krankheitsbild in einer lediglich ungewöhnlichen Altersstufe.

So zeigten beispielsweise nur 3 von 38 Fällen mit jugendlichem Diabetes (Diagnosestellung zwischen 9. und 25. Lebensjahr), von denen FAJANS, FLOYD, PEK und CONN 1969 und 1970 berichteten, ein rasches Fortschreiten der Erkrankung bis zur Insulinabhängigkeit.

Arbeiten anderer Autoren zeigten ähnliche Resultate (JOHANSEN 1973, COLLE/BELMONTE 1973).

2.3. Definition des MODY - Diabetes

TATTERSALL und FAJANS definierten den MODY klinisch als Hyperglykämie, die vor dem 25. Lebensjahr entdeckt und mindestens über 2 Jahre ohne Injektion von Insulin und unter Vermeidung einer Ketose normalisiert werden kann (TATTERSALL/FAJANS 1975, FAJANS et al. 1976, FAJANS et al. 1978, FAJANS/CONN 1960).

Hierbei sollten alle insulinbedürftigen Diabetiker (Typ-I-Diabetes) in der Remissionsphase ausgeschlossen sein, ferner auch die zahlreichen Syndrome mit Glucosetoleranzstörungen (RIMOIN 1971, 1976).

2.4. Genetik

Die von TATTERSALL und FAJANS (siehe Kap. 2.3.) angegebene Definition des MODY-Diabetes sagt nichts darüber aus, ob der MODY-Diabetes lediglich ein nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-II-Diabetes) ist, der schon im Jugendalter auftritt, oder ob der MODY-Diabetes ein anderes, eigenständiges Krankheitsbild darstellt.

Beim Typ-II-Diabetes fehlen in der Regel, im Gegensatz zum Typ-I-Diabetes, Hinweise auf zelluläre und humorale Autoimmunphänomene, beim MODY-Typ sind derartige Befunde nicht bekannt (NERUP et al. 1970, NISSLEY et al. 1973, BOTTAZZO et al. 1974, MACCUISH et al. 1974, FIALKOW et al. 1975, HUANG/MAC LAREN 1976, LENDRUM et al. 1976, IRVINE 1977, IRVINE et al. 1977).

Zwillingsstudien zeigen beim Typ-II-Diabetes eine höhere Konkordanz als beim Typ-I-Diabetes (GOTTLIEB/ROOT 1968, TATTERSALL/PYKE 1972). Entsprechende Untersuchungen beim MODY-Typ fehlen.

Die spezifische Häufung bestimmter Histokompatibilitätsantigene (B8, B18, BW 15, CW 3, DW 3, DW 4, DW 2, B7) beim Typ-I-Diabetes konnte für den Typ-II nicht nachgewiesen werden (NERUP et al. 1974, CUDWORTH/WOODROW 1974, CUDWORTH/WOODROW 1975, CHATELINEAU et al. 1975, JANSEN et al. 1975, NERUP et al. 1976, CUDWORTH/WOODROW 1976, BARBOSA et al. 1977, FAJANS et al. 1978, ROTTER/RIMOIN 1978).

Beim MODY-Diabetes liegen bisher keine Studien vor, die eine eindeutige Aussage über die HLA-Typen-Verteilung zulassen.

So konnten PYKE und NELSON (1976) keine Beziehung zwischen den HLA-Typen B 8 und BW 15 und einer Kohlenhydratintoleranz in MODY-Familien nachweisen.

Die Frequenz dieser beiden HLA-Typen war in diesen Familien die gleiche wie in der Normalbevölkerung.

Auch CUDWORTH und WOODROW (1976) konnten keine Beziehung zwischen nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus und dem

HLA-System aufzeigen.

Hinweise auf eine Assoziation der Hyperglykämie zum Haplotyp A 3, B W 15 finden sich nur in einer Studie zum MODY-Diabetes von BARBOSA et al. (1978).

Es gelang den Autoren jedoch nicht, die aufgezeigte Korrelation statistisch zu sichern.

Es zeigte sich, daß eine Differenzierung zwischen dem Typ-II-Diabetes des Erwachsenen und des Jugendlichen anhand solcher Kriterien nicht möglich ist.

Hinweise darauf, daß sich der Typ-II-Diabetes, der sich im Jugendalter manifestiert, vom Typ-II-Diabetes des Erwachsenen unterscheidet, lieferten die Untersuchungen bei MODY-Familien von: TATTERSALL (1974), TATTERSALL/FAJANS (1975), TATTERSALL (1976), FAJANS et al. (1976) und PYKE (1977).

Diese Arbeiten zeigten für den MODY - Diabetes einen besonderen Vererbungsmodus auf.

Die Autoren sprechen übereinstimmend von einer nicht geschlechtsgebundenen vertikalen Übertragung des MODY - Diabetes, die stark auf den Mendelschen Typ einer autosomal dominanten Vererbung mit fast vollständiger Penetranz hinweist.

Trotz dieser ausgeprägten Penetranz konnten sie exogene Manifestationseinflüsse nicht vollständig ausschließen.

Besonders die Ergebnisse von TATTERSALL und FAJANS (1975) lassen den Schluß auf eine dominante Vererbung des MODY - Diabetes zu.

Die genannten Autoren konnten bei 53 % der Nachkommen von MODY - Patienten eine diabetische Stoffwechselstörung zeigen, wiesen in 85 % der Patienten einen Diabetes der Eltern nach und fanden in 46 % der Familien eine direkte vertikale Vererbung über drei Generationen hinweg.

Stammbäume mit einer über drei Generationen zu verfolgenden MODY - Anlage sind auch von COLLE und BELMONTE (1973), PAULSEN (1973) und JOHANSEN (1971) vorgestellt worden.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß KÖBBERLING et

al. (1969) in einigen Fällen von typischem Typ-II-Diabetes (maturity-onset diabetes) im mittleren Lebensalter ebenfalls über einen dominanten Vererbungsmodus berichten.

2.5. Krankheitsverlauf und Prognose des MODY - Diabetes

In den einzelnen MODY - Familien sind zwei unterschiedliche Insulinsekretionstypen beschrieben worden.

FAJANS et al. (1973, 1975, 1976) sprechen von hypoinsulinämischen ("low insulin response") und hyperinsulinämischen ("high insulin response") Formen.

Das Ausmaß der stimulierten Insulinsekretion ist für den MODY von prognostischer Bedeutung hinsichtlich der Dekompensation des Diabetes.

Eine Progredienz der Erkrankung bis zur Insulinbedürftigkeit trat nur bei den MODY - Patienten auf, deren Insulinsekretion deutlich unter der Norm erniedrigt oder verzögert war.

Diese Feststellung von FAJANS et al. (1976), die auf einer 20 - jährigen Beobachtung der Glucosetoleranz und einer 12 - jährigen Beobachtung der Insulinsekretion seiner Patienten beruht, stimmt mit den Ergebnissen von JOHANSEN (1971), JOHANSEN (1973), ROSENBLOOM, DRASH und GUTHRIE (1973) überein.

Diese beschrieben bei latentem Diabetes ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur Insulinbedürftigkeit nur bei erniedrigter, subnormaler Insulinsekretion nach oral verabreichter Glucose.

Keiner ihrer jugendlichen Patienten mit erhöhter Insulinantwort zeigte diese Entwicklung.

Auch KOSAKA et al.(1977) kommen zu dem Ergebnis, daß nur Patienten mit deutlich erniedrigter Insulinsekretion im oralen Glucosebelastungstest einen insulinabhängigen Diabetes mellitus entwickeln.

Anhand der Bestimmung der Insulinsekretion läßt sich demnach möglicherweise voraussagen, ob bei einem MODY - Patienten nach definitionsgemäßer 2 - jähriger diätetischer bzw. diätetischer plus oraler Therapie mit Sulfonylharnstoffen die Insulininjektion erforderlich wird.

Bekannte Manifestationsfaktoren wie z.B. die Adipositas müssen hierbei allerdings ebenfalls berücksichtigt werden.

Beim MODY - Diabetes kann ebenso wie beim typischen Typ-II-Diabetes im Erwachsenenalter schon eine geringe Zunahme des Körpergewichts zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz mit nachweisbarer Nüchternhyperglykämie führen, andererseits ist eine auch nur geringfügige Gewichtsreduktion in der Lage, eine bestehende Hyperglykämie zu verbessern (LIEBERMEISTER et al. 1968, TATTERSALL/FAJANS 1975, RADDER/TERPSTRA 1975, FAJANS et al. 1978).

Eine zusätzliche Adipositas kann demnach beim MODY - Patienten auch schon im frühen Jugendalter zur Insulinabhängigkeit führen (GRIES 1979).

Der MODY - Diabetes wurde zunächst für eine relativ gutartige Erkrankung mit einer nur geringen Inzidenzrate an vaskulären Komplikationen angesehen (TATTERSALL 1974, BARBOSA et al. 1978).

FAJANS et al. (1978) widerlegten diese allzu optimistische Vermutung.

Sie fanden über einen Zeitraum von 15 und mehr Jahren nach der Diagnosestellung in 52 % der untersuchten Fälle das Auftreten von Makro- oder Mikroangiopathien, wobei die Makroangiopathien mit 35 % am häufigsten vertreten waren.

27 % der MODY - Patienten aus dieser Studie hatten eine periphere Vaskulopathie, 15 % eine Gangrän, in 18 % ließen sich abgelaufene Myocardinfarkte nachweisen, in 15 % waren sogar Amputationen an den Extremitäten notwendig.

Mikroangiopathien fanden sich dagegen in 18 % der Fälle, wobei ein Patient an der Retinopathie erblindet war.

Auch STEEL et al. (1976) beschrieben einige Fälle von proliferativer Retinopathie bei relativ jungen Patienten (34 - 39 Jahre) mit einem Diabetes vom Erwachsenentyp.

Die Retinopathien entwickelten sich hier außergewöhnlich schnell, innerhalb weniger Jahre nach der Diagnosestellung.

Da bei einigen dieser Patienten der Diabetes über drei Generationen hinweg nachgewiesen werden konnte, liegt die Vermutung nahe, daß es sich hierbei um Fälle mit typischem MODY - Diabetes handelte.

Schwere vaskuläre Erkrankungen können demnach entgegen früherer Auffassungen durchaus beim MODY - Diabetes auftreten.

In Einklang damit stehen auch Mitteilungen von FAJANS et al. (1973,1976) über Basalmembranverdickungen der Muskelkapillaren beim MODY.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 8,4 Jahren wurde bei 26% der Patienten mit MODY - Diabetes eine signifikante Verdickung der Basalmembran über 1,3 Å beobachtet.

Im Kontrollkollektiv konnte eine solche Membranverdickung nur in 4% der Fälle nachgewiesen werden.

2.3. Häufigkeit

Über die Prävalenz und Inzidenz des Diabetes vom MODY - Typ in der Gesamtbevölkerung wird in der Literatur nur vereinzelt berichtet.

PANZRAM und ADOLPH (1981) untersuchten 40.927 Diabetiker mit dem Ziel, einen existenten, bislang aber übersehenen MODY - Diabetes aufzudecken.

Die Autoren konnten eine Prävalenz des MODY von 0.15 % in der untersuchten geschlossenen Diabetiker - Population ermitteln, wobei sie die Diagnose MODY - Diabetes nur dann stellten, wenn die Kriterien nach TATTERSALL und FAJANS (1960, 1975, 1976, 1978) erfüllt waren.

Der Grund für die Schwierigkeiten bei der Prävalenzbestimmung ist der in vielen Fällen jahrzehntelange asymptomatische Verlauf mit normalen Nüchternglucosewerten.

Diese Tatsache erschwert letztlich auch die Diagnosestellung, die in vielen Fällen erst retrospektiv anhand des Krankheitsverlaufes gestellt werden kann.

Vielfach werden die MODY - Patienten, und hier vor allem diejenigen im mittleren und höheren Lebensalter, in die Gruppe des Typ-II-Diabetes des Erwachsenenalters eingestuft und tragen dadurch erheblich zur Heterogenität dieser Gruppe bei.

2.7. Heterogenität

Eine Heterogenität zwischen dem klassischen jugendlichen Diabetes (Typ-I-Diabetes) und dem typischen Erwachsenendiabetes (Typ-II-Diabetes) ist von SIMPSON (1962, 1969), KÖBBERLING (1969, 1971) und RIMOIN (1971) zusammenfassend auf dem "International Workshop über die Genetik des Diabetes mellitus" 1975 in Göttingen diskutiert worden (CREUTZFELD/KÖBBERLING/NEEL 1976).

Der MODY - Diabetes selbst scheint in sich ein heterogenetisches Krankheitsbild darzustellen (GRIES 1979).

Hierfür sprechen Ergebnisse von FAJANS, CLOUTIER und CROWTHER (1978), die in verschiedenen MODY - Familien Unterschiede in der Verteilung bestimmter HLA-Typen, in den Insulinantworten im oralen Glucosebelastungstest und in der Häufigkeit des Auftretens von Vaskulopathien aufzeigten.

Einzelne Subtypen des MODY sind bis heute noch nicht beschrieben worden.

Eine derartige Aufschlüsselung des MODY - Diabetes kann auch nur dann gelingen, wenn jeder jugendliche Diabetiker, bei dem der Verdacht auf einen MODY - Diabetes besteht, Familienuntersuchungen auslöst.

Nur so können weitere latente, asymptomatische Diabetesformen in den Familien erkannt und beobachtet werden.

3. METHODIK

3.1. Angewandte Testmethode (Chlorpropamid-Alkohol-Test)

Das ursprünglich von LESLIE und PYKE (1978) beschriebene Schema des Chlorpropamid-Alkohol-Tests wurde von uns in einigen Punkten modifiziert (Abbildung 6).

Die Probanden erhielten am Abend zweier aufeinanderfolgender Tage (1. und 2. Testtag) jeweils um $21^{\underline{00}}$ Uhr eine Placebotablette (Placebo-Phase).

Am dritten Tag, 12 Stunden nach der letzten Placebo-Gabe und 36 Stunden nach der ersten Placebo-Gabe, verabreichten wir vormittags um $9^{\underline{00}}$ Uhr 40 ml eines sehr trockenen Sherry (TIO PEPE - Gonzales Byass Jerez - Spain), mit einem Alkoholgehalt von 17,5 Vol-%.

Die Menge an reinem Alkohol betrug somit 5,5 g pro Person.

Vor Beginn der Hauttemperaturmessung wurde eine Adaptationsphase von 20 Minuten Dauer eingehalten.

Durchgeführt wurden die Hauttemperaturmessungen mit einem Meßgerät (6712) der Firma Hugo-Sachs-Elektronik Buchheim (Auflösevermögen $0{,}1^{\circ}$ C).

Den mit dem Meßgerät verbundenen Temperaturfühler placierten wir jeweils 3 cm unterhalb der Außenkante des rechten und linken Auges und registrierten so, direkt nach der Alkoholgabe beginnend, 75 Minuten lang in 5 - minütigen Abständen die Hauttemperatur.

Parallel hierzu beobachteten wir während des Testverlaufes, ob eine ausgeprägte Rötung im Gesichts-Hals-Bereich der Patienten auftrat.

Eine solche Reaktion wurde als objektives Flushphänomen bewertet.

Weiterhin wurden die Patienten aufgefordert, alle eventuell subjektiv merkbaren Symptome nach der Alkoholeinnahme zu schildern.

Insbesondere fragten wir nach Hitzeempfindungen, Veränderungen der Atmung, nach Kopfschmerzen und einem brennenden Gefühl im Gesicht-Wangen-Bereich.

Wenn eines oder mehrere dieser aufgeführten Symptome vom Patienten angegeben wurden, stuften wir dies als subjektiver Flush ein.

Am 3. und 4. Testtag erhielten die Patienten um $21^{\underline{00}}$ Uhr 250 mg Chlorpropamid (Verum-Phase) in der gleichen Darreichungsform wie das an den Testtagen zuvor verabreichte Placebo.

Am 5. und letzten Tag des Tests erhielten die Probanden um $9^{\underline{00}}$ Uhr erneut 40 ml Sherry.

Wiederum wurde 75 Minuten lang die Hauttemperatur aufgezeichnet und auf das Auftreten einer Flushreaktion geachtet.

Eine Befragung zu subjektiven Wärmesensationen oder sonstigen Symptomen wurde ebenfalls durchgeführt.

Der gesamte Test erfolgte in Form einer placebokontrollierten Doppelt-Blindstudie.

Weder dem Untersucher (Beobachter der Testreaktion), noch dem Patienten war bekannt, wann Chlorpropamid und wann Placebo eingenommen wurde.

Die Zuteilung von Placebo und Chlorpropamid erfolgte durch eine dritte Person, die nicht an der Beurteilung der Flush - Reaktion beteiligt war.

Um möglichst alle Faktoren zu eliminieren, die das Testergebnis beeinflussen könnten, wurde für eine konstante Raumtemperatur von 20 bis 21° C gesorgt.

Die Patienten trugen während des Tests nur leichte Kleidung, Jacken und Mäntel wurden stets abgelegt.

Zusätzlicher Alkoholkonsum wurde den Patienten während der Testtage untersagt.

Auch das morgendliche Rauchen am 3. bzw. 5. Testtag vor den Hauttemperaturmessungen wurde den Patienten nicht gestattet, die Einnahme des üblichen Frühstücks hingegen erlaubt.

Bei mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten wurde diese Therapie während der fünf Testtage unterbrochen.

Die Insulindosis der Typ-I-Diabetiker wurde während der Testtage unverändert beibehalten.

Fieberhafte Erkrankungen der Patienten wurden vor Testbeginn ausgeschlossen.

In den 24 Stunden vor der Hauttemperaturmessung durften keine Antihistaminika, Antiphlogistika und salicylsäurehaltige Pharmaka eingenommen werden.

3.2. Positive und negative Ergebnisse des von uns standardisierten Chlorpropamid-Alkohol-Tests

Bei den durchgeführten Chlorpropamid-Alkohol-Tests, die nach dem von uns standardisierten Schema erfolgten, kristallisierten sich zwei typische differente Temperaturkurvenbilder heraus, die in der Abbildung 7 exemplarisch dargestellt sind.

Der erste Kurventyp (Abbildung 7 - linke Bildhälfte) zeichnete sich durch einen signifikant höheren Anstieg der Hauttemperatur nach Gabe von Chlorpropamid und Alkohol (CP + A) als nach Verabreichung von Placebo und Alkohol (PL + A) aus.

Die maximale Temperaturdifferenz zwischen Placebo und der Chlorpropamidkurve war größer oder gleich 1,2° C.

Dieser Kurvenverlauf wurde als "MODY - spezifisch" oder "CPA - positiv" definiert.

Ein anderes Verhalten zeigte der zweite Temperaturkurventyp (Abbildung 7-rechte Bildhälfte).

Wir registrierten sowohl in der Placebo und Alkohol-, als auch in der Chlorpropamid- und Alkohol-Phase einen fast identischen Temperaturanstieg.

Die maximale Differenz zwischen den beiden Kurven war kleiner als 1,2° C.

Wir definierten diesen Verlauf als "nicht - MODY - spezifisch" oder "CPA - negativ".

Die Abbildung 8 zeigt die Mittelwertkurven aller Probanden mit MODY - spezifischem (n=23) und nicht - MODY - spezifischem (n=33) Temperaturkurvenverlauf.

Im Mittel betrug die maximale Differenz zwischen der (CP + A) - Kurve und der (PL + A) - Kurve bei den testpositiven Probanden 2,0° C, bei den testnegativen 0,7° C.

Die Abbildung 9 zeigt die maximalen Temperaturdifferenzen

zwischen Chlorpropamid und Alkohol (CP + A) und Placebo und Alkohol (PL + A) für alle 56 von uns untersuchten Probanden.

Die Steigung des Graphen dieser Differenzwerte nimmt ab dem Ordinatenpunkt $1{,}2^{o}$ C überproportional zu.

Diese Stelle wurde als Grenzlinie zwischen positivem und negativem Testergebnis festgelegt.

Bei 27 Probanden haben wir die Hauttemperatur simultan sowohl auf der linken, als auch auf der rechten Wange registriert.

Zwischen rechter und linker Wangenseite fanden sich, wenn überhaupt, nur ganz geringe, nicht signifikante Temperaturunterschiede, so daß wir bei weiteren Messungen nur noch die Temperatur auf einer Wangenseite aufzeichneten. Wir wählten bei allen Tests die linke Wange.

3.3. Subjektiver und objektiver Flush

Unabhängig von der Hauttemperaturmessung erfaßten wir während des gesamten Tests den subjektiven Flush (Symptome des Probanden auf Befragung) und den objektiven Flush (Hautrötung durch Beobachter beurteilt).

4. PATIENTENGUT

Insgesamt wurde bei 56 Personen, (32 m und 24 w) im Alter von 10 bis 73 Jahren der Chlorpropamid-Alkohol-Test nach der in Kap. 3.1. beschriebenen Methode durchgeführt.

Bei keinem der 56 Probanden war je zuvor eine Therapie mit Chlorpropamid durchgeführt worden.

4.1. Typ-II-Diabetiker im Jugendalter (MODY - Typ - Diabetes)

9 der Patienten, 5 Männer und 4 Frauen, im Alter von 10 bis 45 Jahren ($\bar{x}$ 26 Jahre) mit einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 2 bis 14 Jahren ($\bar{x}$ 7 Jahre) hatten einen Typ - II - Diabetes im Jugendalter (MODY-Typ-Diabetes).

7 dieser Patienten hatten ihr Idealgewicht(nach METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY 1959 bzw. Perzentilen nach von HARNACK 1974), 1 Patient wog 20 kg mehr, ein weiterer Patient 17,5 kg weniger als sein Idealgewicht.

Für 3 Patienten trafen die Kriterien des MODY-Diabetes nach FAJANS im strengen Sinne nicht zu, da die Diabetesmanifestation in diesen Fällen erst nach dem 25. Lebensjahr auftrat (Alter bei Diabetesmanifestation 31, 33 und 28 Jahre).

Jedoch lag bei diesen 3 Patienten, wie bei den anderen auch, ein nicht progredienter Verlauf (in 2 Fällen 6 Jahre, in 1 Fall sogar 14 Jahre) eines Typ-II-Diabetes vor.

Es war in keinem Fall zu einer ketotischen Stoffwechselentgleisung gekommen.

4.2. Verwandte von Typ-II-Diabetikern im Jugendalter

Die 21 untersuchten Verwandten der Typ-II-Diabetiker im Jugendalter waren 13 bis 73 Jahre ($\bar{x}$ 45,2 Jahre) alt.

Bei keinem dieser Probanden lag ein insulinabhängiger Diabetes mellitus vor, 4 hatten einen nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, 2 eine gestörte Glucosetoleranz (IGT).

4.3. Typ-I-Diabetiker

Die 9 insulinabhängigen Patienten waren 18 bis 61 Jahre alt ($\bar{x}$ 33 Jahre).

Ihre durchschnittliche Diabetesdauer betrug 1 bis 25 Jahre ($\bar{x}$ 10 Jahre).

4.4. Typ-II-Diabetiker

Die 6 nicht-insulinabhängigen Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 50 Jahren (38 bis 68 Jahre) und eine durchschnittliche Diabetesdauer von 8 Jahren (1 bis 16 Jahre).

4.5. Nichtdiabetische Kontrollpersonen

Als gesunde Kontrollpersonen dienten 11 normgewichtige Probanden (8 m und 3 w) im Alter von 24 bis 47 Jahren ($\bar{x}$ 35 Jahre).

Die Schwester eines Probanden hatte einen insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ-I-Diabetes).

5. ERGEBNISSE

5.1. Einfluß der Basaltemperatur auf das Testergebnis

Es zeigte sich, daß die Probanden mit einer nicht - MODY - spezifischen Testreaktion eine im Durchschnitt um $1{,}6^{\circ}$ C höhere Ausgangstemperatur aufwiesen als die mit MODY - spezifischer Reaktion.

Wir stellten uns deshalb die Frage nach der Beeinflussung der Testreaktionen durch unterschiedliche Ausgangs- oder Basaltemperaturen.

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen die Beziehung zwischen der Basaltemperatur und dem maximalen Temperaturanstieg nach PL + A bzw. CP + A.

In der Abbildung 10 ist die Korrelation für die Placebophase, in Abbildung 11 für die Chlorpropamidphase dargestellt.

Aus der Abbildung 11 ist zu ersehen, daß 10 (44 %) Probanden mit MODY - spezifischer Testreaktion einen maximalen Temperaturanstieg von über 3° C bei einer relativ niedrigen Basaltemperatur von $\leq 30^{\circ}$ C zeigen.

Bei 6 (26 %) dieser Probanden war ebenso ein Temperaturanstieg von über 3° C nachweisbar, jedoch bei Ausgangstemperaturen von $\geq 30^{\circ}$ C.

5.2. Häufigkeitsverteilung der MODY - spezifischen bzw. nicht - MODY - spezifischen Temperaturreaktion und Korrelation von Flush und Hauttemperatur

Die MODY - spezifische Testreaktion konnten wir bei 7 von 9 (78 % der Patienten mit einem Diabetes mellitus vom MODY - Typ und bei 13 von 21 (62 %) Verwandten 1. Grades dieser Patienten nachweisen.

Ferner zeigte ein Drittel der Patienten mit einem Typ-II-Diabetes (NIDDM) diese Reaktion (Tabelle 4).

Die nicht - MODY - spezifische Temperaturreaktion zeigten 10 von 11 (91 %) der gesunden Kontrollpersonen und alle untersuchten Typ-I-Diabetiker (IDDM) (Tabelle 4).

2 von den 56 (4 %) Probanden des Gesamtkollektivs gaben nach Placebo und Alkohol (PL + A) Hitzeempfindungen im Gesichtsbereich an (subjektiver Flush).

Nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A) gaben 10 (18 %) Probanden keinen Flush an.

Das Auftreten eines deutlichen Gesichtsflushs konnte vom Untersucher in 5 Fällen (9 %) nach PL + A und in 22 Fällen (39 %) nach CP + A registriert werden.

In der Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Tabelle 4 aufgeschlüsselt nach Probanden mit MODY - spezifischem Testergebnis und solchen mit nicht - MODY - spezifischem Testergebnis dargestellt.

Betrachtet man die einzelnen Probandenkollektive, so sieht man, daß zwischen subjektiver, auf Selbstbeurteilung der Patienten beruhender Flushreaktion und objektivem, von uns beobachtetem Flushphänomen nur eine sehr schwach ausgeprägte Korrelation besteht.

Bei den aufgrund der Hauttemperaturmessung testpositiven Patienten des MODY-Typ-Kollektivs beobachteten wir beispielsweise nur bei 5 (71 %) nach Chlorpropamid und Alkohol eine objektive Flushreaktion.

Nur 4 (57 %) dieser Patienten registrierten bei sich selbst Symptome, das heißt einen subjektiven Flush.

Überraschend war auch die Zahl n = 2 (29 %) derer, bei denen wir bereits nach alleiniger Placebo- und Alkoholgabe eine Flushreaktion beobachten konnten.

2 Patienten vom MODY - Typ reagierten im CPA - Test nicht - MODY - spezifisch.

In beiden Fällen wurden von den Patienten auch weder subjektive Flushsymptome angegeben, noch konnte eine objektive Flushreaktion registriert werden (Tabelle 5).

Die Ergebnisse in der Gruppe der MODY - Verwandten zeigten folgendes Ergebnis:

Nach der Hauttemperaturmessung reagierten 13 von den insgesamt 21 Probanden MODY - spezifisch.

Subjektive Flushsymptome nach Chlorpropamid und Alkohol äusserten von diesen 13 hingegen nur 2 (15 %), während wir bei 8 Probanden (62 %) eine objektive Flushreaktion beobachten konnten.

Diese Reaktion konnten wir aber auch bei einem Probanden nach Placebo und Alkohol registrieren.

2 (25 %) der Probanden mit nicht - MODY - spezifischem Temperaturkurvenverlauf gaben subjektive Flushsymptome nach Placebo und Alkohol an, ein sichtbarer Flush wurde aber nur bei einem dieser Probanden beobachtet.

Nach Chlorpropamid und Alkohol sahen wir bei den nicht - MODY - spezifisch - reagierenden MODY - Verwandten in einem Fall einen objektiven Gesichtsflush.

Dieser Flush wurde von dem betreffenden Probanden subjektiv bestätigt (Tabelle 5).

Bei den 6 untersuchten Typ-II-Diabetikern (NIDDM) registrierten wir nur bei einem Probanden mit MODY - spezifischer Temperaturkurve einen objektiven Gesichtsflush.

In diesem Fall konnte auch ein subjektiver Flush registriert werden (Tabelle 5).

In der Gruppe der Patienten mit Typ-I-Diabetes (IDDM) zeigten alle 9 Probanden den typischen nicht - MODY - spezifischen Kurvenverlauf.

Trotzdem war bei 3 (33 %) der Patienten ein objektiver Gesichtsflush zu beobachten (Tabelle 5).

2 (20 %) der, nach der Hauttemperatur nicht - MODY - spezifischen Kontrollpersonen, gaben subjektive Flushsymptome nach Chlorpropamid und Alkohol an.

Bei 3 (30 %) der Fälle war trotz negativer Hauttemperaturmessung eine intensive Hautrötung zu sehen.

Außerdem zeigte ein Proband des Kontrollkollektivs einen objektiven Gesichtsflush nach Placebo und Alkoholgabe (Tabelle 5).

Keiner der Probanden mit MODY - spezifischer Hauttemperaturkurve gab in der Placebophase einen subjektiven Flush an (Tabelle 5).

Wir beobachteten bei den 23 Probanden mit MODY - spezifischer Temperaturkurve nur bei 15 (65 %) einen objektiven Flush.

Nur 7 (30 %) der Probanden gaben einen subjektiven Flush nach Chlorpropamid und Alkohol an.

Nach Placebo und Alkoholgabe wurde bei 3 (13 %) Probanden ein objektiver Flush registriert.

Einen subjektiven Flush nach Placebo und Alkohol gab keiner der Probanden an.

Bei den 33 Patienten mit nicht - MODY - spezifischer Temperaturkurve konnten wir bei 7 (21 %) nach Chlorpropamid und Alkohol einen objektiven Flush registrieren.

Nur knapp die Hälfte (9 %) dieser Patienten gaben einen subjektiven Flush an.

Nach Placebo und Alkohol gaben 2 (6 %) einen subjektiven Flush an und ebenfalls 2 (6 %) wiesen einen objektiven Flush auf (Tabelle 5).

5.3. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Der Chlorpropamid - Alkohol - Test wurde bei 7 Probanden im Abstand von einigen Wochen ein zweites Mal nach dem gleichen Testschema mit Temperaturmessung durchgeführt.

Bei den 5 Probanden, die im 1. Test MODY - spezifisch reagierten, trat im 2. Test ebenfalls eine positive Testreaktion auf.

In der Abbildung 12 sind die Testergebnisse des 1. und 2. Tests der 5 MODY - spezifisch reagierenden Probanden dargestellt.

Wir konnten bei nur minimal voneinander abweichender Ausgangstemperatur (Differenz $< 1^{\circ}$ C) fast identische Kurvenverläufe aufzeichnen.

Auch bei den beiden nicht - MODY - spezifisch Reagierenden zeigte sich bei gleicher Ausgangstemperatur ein fast identischer Kurvenverlauf im Wiederholungstest (Abbildung 13).

Die Mittelwerte der Ausgangstemperaturen und der maximalen Temperaturanstiege im 1. und 2. Test zeigt die Tabelle 6.

Man sieht, daß bei den Patienten mit nicht - MODY - spezifischen Temperaturkurven die Ausgangswerte und die maximalen Temperaturanstiege sowohl nach Placebo und Alkohol (PL + A), als auch nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A) nur um maximal $0{,}1^{\circ}$ C voneinander abweichen.

Bei den Patienten mit MODY - spezifischem Temperaturkurvenverlauf differierten die Basaltemperaturen nach PL + A um $1{,}3^{\circ}$ C, nach CP + A um $1{,}1^{\circ}$ C.

Die maximalen Temperaturanstiege unterschieden sich um $0{,}3^{\circ}$C nach PL + A und um $0{,}5^{\circ}$ C nach CP + A.

Diese gute Reproduzierbarkeit der Hauttemperaturmessung konnten wir bei dem auf Selbstbeurteilung der Patienten beruhenden subjektiven Flush und bei dem von uns durch Beobachtung gefundenen objektiven Gesichtsflush nicht nachweisen.

Von den Patienten mit MODY - spezifischer - Temperaturkurve machte im 1. Test keiner die Angabe von subjektiven Flushsymptomen nach Placebogabe, im 2. Test jedoch ein Proband.

Wir konnten im 1. Test nach Placebo und Alkohol bei einem Patienten einen objektiven Gesichtsflush beobachten, im 2. Test zeigte keiner der Patienten einen objektiven Flush.

In der Chlorpropamidphase registrierten wir im 1. Test bei 3 Patienten einen objektiven Gesichtsflush, im 2. Test bei 4 Patienten (Tabelle 7).

Die durch Hauttemperaturmessung ermittelten Werte lassen sich mit großer Zuverlässigkeit reproduzieren.

Für den auf Selbstbeurteilung des Patienten beruhenden subjektiven Flush und für den sichtbaren objektiven Gesichtsflush läßt sich dieser hohe Zuverlässigkeitsgrad bei der Reproduktion nicht nachweisen.

5.4. Beziehung zwischen MODY - Typ - Diabetes und CPA - Test

Die Abbildung 14 zeigt das Ergebnis des CPA - Tests eines 25 - jährigen MODY - Patienten und seines 71 - jährigen Vaters.

Die Abbildung 15 das Ergebnis eines 39 - jährigen MODY - Patienten und seiner 70 - jährigen Mutter.

Im ersten Fall zeigten sich bei Vater und Sohn MODY - spezifische Testreaktionen bei ganz ähnlicher Ausgangstemperatur, im zweiten Fall zeigten Mutter und Sohn trotz erheblich unterschiedlicher Basaltemperatur einen typischen MODY - spezifischen Kurvenverlauf.

Eine MODY - spezifische Reaktion bei Vater oder Mutter und Kind konnten wir bei 6 von 9 untersuchten MODY - Familien beobachten, in 2 Familien sogar über 3 Generationen hinweg.

Die Stammbäume dieser beiden Familien zeigen die Abbildungen 16 und 17.

In der Familie W. (Abbildung 16) zeigte die Mutter des MODY - Patienten ebenfalls einen MODY - spezifischen Kurvenverlauf.

Der inzwischen verstorbene Vater des MODY - Patienten hatte einen Typ-II-Diabetes (NIDDM).

Die 22 - jährige Tochter des gesunden, im Test nicht - MODY - spezifisch reagierenden Bruders des MODY - Patienten zeigte wiederum ein MODY - spezifisches Testergebnis.

Ein ähnliches Bild ergab die Untersuchung der Familie L. (Abbildung 17).

Hier zeigten Vater und Mutter des MODY - Patienten ebenfalls eine MODY - spezifische Testreaktion.

Ein manifester Diabetes mellitus konnte bei beiden durch einen oralen Glucosebelastungstest sowie durch Blutzuckertagesprofile ausgeschlossen werden.

Bei dem Vater des MODY - Patienten zeigte sich im oGTT eine

gestörte Glucosetoleranz (IGT).

Einer der insgesamt 4 Brüder des MODY - Patienten zeigte im Test ebenfalls einen MODY - spezifischen Verlauf.

Eine diabetische Stoffwechsellage war nicht nachweisbar.

Beim Großvater der Familie ist ein Typ-II-Diabetes (NIDDM) bekannt.

Er zeigte einen positiven CPA - Test. Dies war bei der stoffwechselgesunden Großmutter nicht der Fall.

Aus den weiteren Stammbäumen der MODY - Familien (Abbildungen 18 bis 24) geht hervor, daß 7 von den insgesamt 9 MODY - Patienten mit charakteristischem MODY - spezifischem Kurvenverlauf mindestens einen Elternteil hat, der ebenfalls MODY - spezifisch reagiert.

Ferner ließ sich nachweisen, daß in jeder der untersuchten MODY - Familien in der Vor - Generation wenigstens eine gestörte Glucosetoleranz (IGT), meist aber ein Typ-II-Diabetes (NIDDM) vorlag.

6. DISKUSSION

LESLIE und PYKE (1978) wiesen 1978 eine hohe Korrelation zwischen dem Chlorpropamid - Alkohol - Phänomen und dem nicht-insulin-abhängigen Diabetes mellitus - insbesondere bei familiärem Auftreten der Erkrankung - nach.

TATTERSALL und FAJANS (1975) haben diesen familiär gehäuften Typ des nicht - insulinbedürftigen Diabetes mellitus als MODY - Typ - Diabetes beschrieben, der, wie sie nachweisen konnten, einem autosomal dominantem Erbgang folgt.

LESLIE und PYKE (1978) vermuteten, daß auch die Alkohol - Flush - Reaktion nach Chlorpropamid autosomal dominant vererbt und gelegentlich schon vor dem Auftreten einer gestörten Glucosetoleranz nachweisbar wird.

Sie bezeichneten das Flush - Phänomen als einen genetischen Marker für den dominant vererbten MODY - Diabetes.

Es wäre von erheblicher klinischer Relevanz, wenn diese Vermutungen weiter erhärtet werden könnten.

Es wäre dann denkbar, daß die Diagnose MODY - Diabetes - LESLIE und PYKE (1978) nehmen an, daß dies etwa 1/5 aller Fälle des nicht - insulinbedürftigen Diabetes mellitus sind - noch vor dem Auftreten einer diabetischen Glucosetoleranz gestellt werden könnte.

LESLIE, BARNETT und PYKE (1979) postulierten deshalb, daß mit Hilfe der Flushreaktion Patienten mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Retinopathie frühzeitig erkannt werden können.

Sie wiesen nach, daß Patienten, die das Chlorpropamid - Alkohol - Flush - Phänomen nicht zeigen, ein größeres Risiko zur Entwicklung einer malignen, proliferativen Retinopathie haben.

Diese Tatsache erfordere bei solchen Patienten engmaschigere Kontrolluntersuchungen als bei Patienten mit positiver Chlorpropamid - Alkohol - Reaktion.

BARNETT und PYKE (1980) erbrachten den Nachweis einer Kor-

relation von diabetischer Makroangiopathie und Chlorpropamid - Alkohol - Reaktion.

Die Studie zeigte, daß das Auftreten einer Flushreaktion bei Patienten mit einem dominant erblichem, nicht-insulinbedürftigem Diabetes mellitus mit einer geringen Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer diabetischen Makroangiopathie gekoppelt ist.

Die Autoren machten diese Aussage jedoch nur für den Myokardinfarkt und die Claudicatio intermittens und wiesen keine signifikante Korrelation zwischen dem Chlorpropamid - Alkohol - Flush und der Hypertonie oder dem Auftreten allgemein cerebrovaskulärer Erkrankungen nach.

BARNETT, LESLIE und PYKE (1981) wiesen außerdem eine Korrelation zwischen CPA - Flush und einer deutlich erniedrigten Frequenz der Nephropathie bzw. der Proteinurie bei Typ-II-Diabetikern nach und machten auf eine einheitliche Pathogenese der diabetischen Retinopathie und Nephropathie aufmerksam.

Sollten diese Befunde weiter erhärtet werden können, so würde man nach Meinung der genannten Autoren je nach Ergebnis des CPA - Tests folgende Aussagen treffen können:

1. Ein positives CPA - Testergebnis würde für den MODY - Patienten bedeuten, daß er mit einem wesentlich geringeren Risiko, eine diabetische Retinopathie oder Nephropathie zu entwickeln, belastet wäre.

2. Bei einer positiven Reaktion wäre für den MODY - Patienten das Auftreten der diabetischen Makroangiopathie, insbesondere des Myokardinfarktes und des peripheren Gefäßverschlusses, erheblich seltener.

3. In unklaren Fällen könnte man anhand des CPA - Testergebnisses zwischen MODY - Diabetes und Typ-I-Diabetes differenzieren.

4. Bei nicht - diabetischen, aber CPA-Flush-positiven Familienmitgliedern eines MODY - Patienten könnte das Testergebnis als Warnindikator für einen sich später

entwickelnden MODY - Diabetes fungieren (nach LESLIE und PYKE (1978) erfolgt diese Entwicklung in wenigstens 70 % der Fälle).

Dieses wären gravierende Aussagen, die mit einfachen, den Patienten nicht belästigenden und nicht invasiven Mitteln gewonnen werden könnten.

Die bisher vorliegenden Studien und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen bedürfen jedoch einer kritischen Betrachtung.

Der bisher in unterschiedlicher Form durchgeführte, nicht streng standardisierte CPA - Test macht einen Vergleich der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen schwierig.

Der Chlorpropamid - Alkohol - Test ist zwar von einigen Arbeitsgruppen nach dem 1978 von LESLIE und PYKE angegebenen Schema durchgeführt worden, die Kriterien für ein positives oder negatives Testergebnis werden jedoch uneinheitlich gehandhabt. Sie sind von LESLIE und PYKE nicht exakt definiert worden.

Die Testergebnisse basieren auf den subjektiven Angaben der befragten Patienten.

Den Patientenaussagen wurde nur in wenigen Studien eine zusätzliche objektive Beobachtung des Gesichtsflushs hinzugefügt.

Wie unzuverlässig und wenig reproduzierbar diese auf Selbstbeurteilung der Patienten basierenden Angaben sind, zeigen unsere eigenen Ergebnisse.

Auch der vom Untersucher beobachtete Gesichtsflush (objektiver Flush in unserer Nomenklatur) ist mit einer großen Ungenauigkeit behaftet.

Die Hautreaktionen sind durch das Auge des Beobachters schlecht faßbar, da Vergleichs- und Definitionsmöglichkeiten fehlen.

Der Vergleich unserer Testergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen wurde dadurch erschwert, daß in den bisher

publizierten Daten keine exakte Differenzierung zwischen objektivem (durch einen Beobachter) und subjektivem (durch den Patienten selbst registrierten) Flush vorgenommen wurde.

Sämtliche Ergebnisse der bisher erschienenen Studien (Tabelle 8a und 8b) basieren auf der Befragung von Patienten, was unserer Rubrik "subjektiver Flush" entsprechen würde.

Bei MODY - Diabetikern schwankten die Häufigkeiten der Patienten, die für sich selbst eine Flushreaktion angaben, von 20 % (PANZRAM/ADOLPH 1981) bis zu 88 % (KÖBBERLING et al. 1979).

In unserem Kollektiv gaben 44 % der MODY - Patienten subjektive Flushsymptome an.

In der Gruppe der Typ-II-Diabetiker reichen die Angaben über einen subjektiven Flush von 4 % (DE SILVA/TUNBRIDGE 1981) bis 66 % (BARNETT et al. 1981).

Bei Typ-I-Diabetikern findet man eine Streuung von 0 % (CARDUCCI-ARTENSIO et al. 1981, eigene Untersuchung) bis zu 42 % (DREYER/KÜHNAU et al. 1981) positiver subjektiver Flushreaktionen.

Selbst in den "gesunden" Kontrollkollektiven läßt sich eine Schwankungsbreite von 0 % (DREYER/KÜHNAU et al. 1981) bis 18 % (eigene Untersuchung) feststellen.

Auffällig sind auch die recht unterschiedlichen Ergebnisse gleicher Autoren in verschiedenen Studien.

So findet KÖBBERLING (1979) bei 89 % der Diabetiker vom MODY - Typ das Auftreten einer positiven Flushreaktion, 1980 nur noch bei 29 %.

1979 sah sich KÖBBERLING aufgrund seiner Untersuchungen zu der Aussage veranlaßt: "der Test scheint geeignet, im Einzelfall die für die genetische Beratung wichtige Zuordnung zu einer der Diabetesformen erheblich zu erleichtern."

1980 sagt der gleiche Autor "CPAF seems not to be specific for any special type of diabetes mellitus .... and is not

suitable for individual diagnosis or for application in genetic counselling" und findet hierbei Unterstützung durch die Arbeitsgruppe DREYER/KÜHNAU et al. (1981), die die Ansicht vertreten, daß "dieser Test ungeeignet ist, im Einzelfall den dominant erblichen MODY - Diabetes vom JOD mit geringer familiärer Belastung zu unterscheiden."

Allerdings sollte der geringe Umfang des untersuchten Kollektivs der letztgenannten Arbeitsgruppe nicht verschwiegen werden.

Ähnlich stark voneinander abweichende Angaben finden sich auch bei DE SILVA und TUNBRIDGE (1980, 1981) für Typ-II-Diabetiker.

1980 registrierten die Autoren bei 20 % dieser Patienten eine positive subjektive Flushreaktion, 1981 bei nur 4 %.

Einen hohen Prozentsatz (81 %) mit positiver subjektiver Flushreaktion fanden LESLIE und PYKE (1978) bei 91 Probanden mit familiärem Vorkommen des Typ-II-Diabetes, wohingegen KÖBBERLING et al. (1980) bei solchen Diabetikern nur in 18 % der Fälle eine positive Flushreaktion nachweisen konnten.

Ebensogroße Abweichungen wie bei den auf Selbstbeurteilung der Patienten basierenden Testresultaten zeigten sich auch bei den Hauttemperaturmessungen.

Hierfür ist in erster Linie die nicht einheitliche Definition eines positiven oder negativen Testergebnisses in den einzelnen Arbeitsgruppen verantwortlich zu machen.

Die Mehrzahl der Autoren (LESLIE et al. 1979, KÖBBERLING et al. 1980, SQUADRITO et al. 1981) definierten den CPA - Test dann als positiv, wenn die aufgezeichnete Wangenhauttemperaturkurve nach Chlorpropamid und Alkohol einen Temperaturanstieg von mindestens $1,0^{\circ}$ C bezogen auf den Ausgangs- oder Basalwert erkennen ließ.

Bei einer derartigen Definition begibt man sich unserer

Meinung nach in die Gefahr, einen Patienten mit ausgeprägter alleiniger Alkoholreaktion, die, wie unsere Ergebnisse zeigen, durchaus einen Hauttemperaturanstieg von mehr als $1,0^{o}$ C bewirken kann, fälschlicherweise in die Kategorie der Flush - positiven Diabetiker einzuordnen.

Besonders groß ist diese Gefahr, wenn man auf den Vergleich mit einem Placebotest verzichtet.

Hätten wir unsere Tests nach dieser Methode bewertet, so wären 55 % (18 von 33) unserer nicht - MODY - spez. reagierenden Probanden als Flush - positiv zu klassifizieren gewesen.

Für die Aussage, ob ein CPA - Testergebnis als positiv oder negativ einzustufen ist, ist unserer Meinung nach ein Placebotest unverzichtbar.

Im Placebo - Test zeigt die Termperaturkurve den Anstieg der Wangenhauttemperatur allein aufgrund der Alkoholingestion.

Diese unterscheidet sich bei einem positiven CPA - Test von der Temperaturkurve nach Alkohol und zusätzlich Chlorpropamid.

DE SILVA, TUNBRIDGE und ALBERTI (1981) teilen diese Ansicht.

Sie weisen darauf hin, daß nur mit einem zusätzlichem Placebotest eine Differenzierung zwischen Chlorpropamidflush und einfachem Alkoholflush möglich ist.

Ferner sind die Autoren der Ansicht, daß der Temperaturanstieg 20 Minuten nach der Gabe von Alkohol eine eindeutigere Aussage erlaube, als der maximal erreichbare Temperaturanstieg.

Der maximale Temperaturanstieg nach Alkohol und Chlorpropamid sei in der Regel rascher erreicht als dieses bei der einfachen Alkoholreaktion der Fall sei.

Unsere Ergebnisse zeigen keine enge Beziehung zwischen der gemessenen Hauttemperatur und dem Auftreten eines objektiven oder subjektiven Flushphänomens.

Besonders auffällig war die große Differenz zwischen den Patientenaussagen (subjektiver Flush) und dem von uns beobachteten Flushphänomen (objektiver Flush).

Wir konnten nur in 65 % der Testpositiven (nach der Hauttemperatur) eine objektive Flushreaktion nach Chlorpropamid und Alkohol registrieren.

Der subjektive Flush zeigt die geringste Reproduzierbarkeit.

Die Beziehung zu der gemessenen Hauttemperatur ist am wenigsten sichtbar.

Nur die Hälfte aller nach der Hauttemperaturkurve positiven MODY - Patienten gab nach Chlorpropamid und Alkohol subjektive Flushsymptome an.

Bei den MODY - Verwandten 1. Grades waren es sogar nur 15 %, im Kontrollkollektiv waren es 20 %.

Wenn man nur die Selbstbeurteilung des Patienten als Kriterium für eine positive oder negative Testreaktion zugrunde legen würde, erhielte man bestenfalls in der Hälfte der Fälle eine dem Temperaturwert entsprechende Aussage.

WOLFF (1972, 1973) hat auf die Vererbung einer alkoholinduzierten Flushreaktion hingewiesen.

Er berichtet, daß der reine Alkoholflush bei 70 - 80 % der Probanden mit mongoloider Abstammung (Japaner, Chinesen, Koreaner, Taiwaner) auftritt, demgegenüber aber nur bei etwa 10 % der europäischen Bevölkerung.

Eine ebensohohe Alkoholsensibilität von nahezu 80 % beobachtete er auch bei Japanern und Chinesen, die in Amerika geboren wurden, ferner bei einem nord-amerikanischen Indianerstamm und bei den hybriden Nachkommen europäischer und mongolischer Eltern.

Es scheinen demzufolge ethnische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der reinen Alkoholflushreaktion zu bestehen, die bei der Interpretation der CPA - Ergebnisse Be-

rücksichtigung finden müssen.

Die Feststellungen unterstützen die von LESLIE und PYKE (1978) aufgestellte Hypothese, daß auch der Flush nach Chlorpropamid und Alkohol (CPA - Flush) einer Vererbung unterliegt.

LESLIE und PYKE (1978) haben über die hohe Korrelation des CPA - Flushs bei Zwillingen berichtet.

Diese war unabhängig davon, ob die Zwillingspaare konkordant oder diskordant in Bezug auf den Diabetes mellitus waren.

Diese Korrelation spricht ebenso wie die Tatsache, daß ungefähr die Hälfte der Nachkommen von Eltern mit ausgeprägtem CPA - Flushphänomen die gleiche Reaktion zeigen, für die Heredität.

Die von LESLIE und PYKE (1978) gemachte Beobachtung, daß die CPA - Flushreaktion in zwei ihrer untersuchten Familien sogar über drei Generationen hinweg auftrat, unterstützt diese These weiter.

Auch wir konnten in 6 von insgesamt 9 Familien mit einem MODY - Diabetiker eine direkte Übertragung der von uns definierten CPA - Flushreaktion von Eltern zu Kind nachweisen (Abbildungen 16, 17, 18, 20, 21, 22).

In zwei Familien gelang es, den CPA - Flush über drei Generationen hinweg zu beobachten (Abbildungen 16, 17).

Für den CPA - Flush wird neuerdings ein polygenetischer Vererbungsmodus diskutiert, dies vor allem darum, weil der CPA-Flush in einigen Fällen, jedoch nicht in allen, durch Aspirin, Indomethacin oder Naloxon geblockt werden kann (LESLIE et al. 1980).

Hieraus könnte man folgern, daß wenigstens zwei verschiedene Mechanismen (und Gene) an der phänotypischen Ausprägung des CPA - Flushs beteiligt sein müssen.

Der CPA - Flush würde somit ein polygenes Merkmal darstellen, welches auftritt, wenn eine bestimmte Genkombination vorliegt.

Die Wahrscheinlichkeit, daß diese Genkonstellation bei entfernteren Verwandten wiederum auftritt, wird umso geringer, je mehr Gene zusammenwirken müssen, um das Merkmal des CPA - Flushs zu bewirken.

Da der CPA - Flush aber recht häufig auch bei weiterentfernten Verwandten auftritt, scheinen für dieses Phänomen nur einige wenige Gene verantwortlich zu sein, wobei die genaue Anzahl und Art derzeit noch vollkommen unbekannt ist.

Dem Phänomen der polygenetischen Vererbung des CPA - Flushs kommt insofern Bedeutung zu, als ein polygen vererbtes Merkmal sich nur sehr schlecht als genetischer Marker eignen würde (LESLIE et al. 1980).

Da eine enge Korrelation zwischen dem CPA - Flush und dem MODY - Diabetes besteht, und dieser Diabetes - Typ als heterogenes Krankheitsbild angesehen werden muß, könnte der CPA-Test eventuell ein Marker für einen bestimmten Subtyp des MODY - Diabetes sein.

Zur Frage nach der positiven Prädiktion des CPA - Tests und damit nach der Bedeutung des Tests für Diabetes - Screening-Untersuchungen kann erst dann Stellung genommen werden, wenn gezeigt werden kann, daß das Flushphänomen bzw. dessen Korrelat, die Gefäßdilatation, als Risikoindikator für einen bestimmten Diabetestyp aufgefaßt werden darf.

Dies wird erst durch Longitudinaluntersuchungen geklärt werden können.

Dabei müßte jedoch die Testmethode in einer standardisierten, reproduzierbaren und objektivierbaren Form - wie sie z.B. in unseren Versuchen definiert wurde - zur Anwendung kommen.

Die Schwierigkeiten, die sich hierbei ergeben, resultieren daraus, daß der CPA - Flush mit großer Wahrscheinlichkeit kein "Alles - oder Nichts" - Phänomen darstellt.

Hierauf haben bereits mehrere Arbeitsgruppen hingewiesen (LESLIE et al. 1980, RADDER et al. 1980).
Außerdem stellt sich die Frage nach der bestmöglichen Metho-

dik zur Registrierung und Dokumentation der Flushreaktion.

Auf dem International Workshop "Chlorpropamide - Alkohol Flushing and Diabetes" in Washington (1980) war man der Auffassung, daß die Beobachtung des Flushs die beste und sicherste Methode sei.

Wir teilen diese Meinung nicht und sind mit RADDER et al. (1980) der Ansicht, daß man das Ergebnis des CPA - Tests anhand von objektiven Hauttemperaturmessungen definieren sollte, wobei wir uns vollkommen im Klaren darüber sind, daß die Grenze zwischen positiv und negativ von größeren Populationsuntersuchungen abgeleitet werden müßte.

Eine wichtige Rolle in Bezug auf das Testergebnis scheint die Ausgangs- oder Basaltemperatur der Wangenhaut zu spielen.

DE SILVA und TUNBRIDGE (1981) befürchten, daß es möglich und denkbar wäre, daß Probanden mit einer Basaltemperatur von mehr als 35° C allein aufgrund der Hauttemperaturmessung als CPA - negativ klassifiziert werden könnten, weil bei hoher Ausgangstemperatur der überhaupt noch mögliche Temperaturanstieg zu gering sei, um als CPA - positiv eingestuft zu werden.

Hierauf machten auch KÖBBERLING und WEBER (1980) aufmerksam.

Auch wir sind der Meinung, daß sich eine maximale periphere Vasodilatation, die bei extrem hohen Ausgangstemperaturen zu erwarten ist und durch die Alkoholgabe bei der Testdurchführung noch verstärkt wird, limitierend auf weitere Hauttemperaturanstiege auswirkt.

Als gut bekannte Beispiele für die Korrelation zwischen Hauttemperatur und Gefäßdilatation seien die kalte, blasse, zyanotische Haut beim hypovolämischen Schock infolge peripherer Vasokonstriktion bei Zentralisation und die intensiv gerötete, warme Fazies bei akut fieberhaften Erkrankungen wie z.B. bei der bakteriellen Pneumonie aufgeführt.

Es erscheint uns daher von großer Wichtigkeit, vor der Durch-

führung des CPA - Tests Krankheiten und Besonderheiten, die mit einer Erhöhung der Hauttemperatur einhergehen, auszuschließen.

Als kritische basale Hauttemperatur würden wir in Übereinstimmung mit DE SILVA und TUNBRIDGE (1981) eine Ausgangshauttemperatur von mehr als 35° C bezeichnen.

Auffällig ist, daß Probanden mit einer nicht - MODY - spezifischen Testreaktion eine im Durchschnitt um 1,6° C höhere Ausgangstemperatur aufwiesen als die mit MODY - spezifischer Reaktion.

Auf diese Unterschiede haben auch LESLIE et al. (1979) aufmerksam gemacht.

In ihrer Studie betrug die Basaltemperatur 33,1 ± 0,3° C bei den CPA - positiven Probanden und 34,4 ± 0,2° C bei den CPA - negativen.

Bei unseren Untersuchungen lag die Basaltemperatur um zirka 2,0° C niedriger als bei den von LESLIE et al. (1979) untersuchten Probanden (Tabelle 3).

Die höchste von uns gemessene Ausgangstemperatur bei einer Raumtemperatur von 20° C mit leichter Bekleidung betrug 34,7° C bei einem nicht - MODY - spezifisch reagierenden Probanden.

Bei den Patienten mit MODY - spezifischer Testreaktion konnten wir als höchste Ausgangstemperatur nur 32,9° C registrieren (Tabelle 3).

Die von DE SILVA und TUNBRIDGE (1981) nachgewiesene indirekte Korrelation zwischen Basaltemperatur und maximalem Temperaturanstieg nach Chlorpropamid konnten wir durch unsere Untersuchungen nicht bestätigen.

In dem Temperaturbereich unterhalb von 35° C hat nach unseren Ergebnissen die Basaltemperatur keinen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit der MODY - spezifischen Testreaktion.

Als Beleg seien die in den Abbildungen 25 und 26 gezeigten Hauttemperaturkurven eines Patienten vom MODY - Typ aufge-

führt, bei dem wir den Test im Abstand von 6 Wochen wiederholten.

Diese Kurven zeigen, daß die MODY - spezifische positive CPA - Testreaktion trotz der um mehr als 4° C höheren Ausgangstemperatur im 1. Test, der Kurvenverlauf im 2. Test ganz analog dem ersten war.

Hiermit lassen sich auch die Ergebnisse von LESLIE et al. (1979) vergleichen, die trotz unterschiedlicher Basaltemperaturen keine Korrelation zwischen Temperaturanstieg und Ausgangstemperatur nachweisen konnten.

Neben der Basaltemperatur stellt die verabreichte Chlorpropamiddosis einen weiteren wichtigen Faktor dar, der das Testergebnis beeinflussen kann.

Auf die große interindividuelle Differenz der Serumkonzentrationen bei Patienten unter Chlorpropamidlangzeittherapie machten 1978 MELANDER et al. aufmerksam.

JERNTORP et al. (1981) fanden bei CPA - positiven Patienten höhere Serumchlorpropamidspiegel als bei CPA - negativen.

Außerdem zeigten Patienten unter Langzeittherapie mit Chlorpropamid häufiger positive Testreaktionen im Vergleich zu den Patienten, die vor dem Test nur eine Einzeldosis erhielten und daher zum Zeitpunkt der Testdurchführung entsprechend geringere Serumkonzentrationen des Pharmakons aufwiesen.

Aus diesem Grunde stellten DE SILVA und TUNBRIDGE (1981) mit dem Hinweis auf die extrem lange Halbwertzeit des Chlorpropamids die Forderung auf, bei chronischer Verabreichung des Medikamentes vor der Durchführung des CPA - Tests eine Therapiepause von wenigstens einer Woche Dauer einzuhalten.

Nach LESLIE (1980) wird die Frequenz des positiven CPA - Flushs bei der Testdurchführung mit einer Einzeldosis (250 mg) - Chlorpropamid um wenigstens 8 % unterschätzt.

Auf dem Chlorpropamid - Alcohol - Workshop in Washington (1980) wurde die Empfehlung ausgesprochen, Chlorpropamid bereits einige Tage vor dem CPA - Test zu verabreichen, um

konstante Plasmaspiegel aufzubauen.

Gleichzeitig wurde aber zu Bedenken gegeben, daß sich diese Forderung in praxi nicht immer erfüllen lassen würde.

Bei unseren Untersuchungen versuchten wir, einen Kompromiß zwischen den beiden Alternativen - Einzeldosis oder längerfristige Vorbehandlung - zu erzielen und verabreichten, statt der einmaligen Gabe von 250 mg Chlorpropamid, 500 mg, aufgeteilt in zwei Einzeldosen zu je 250 mg, die die Patienten an zwei Abenden vor der Durchführung des CPA - Tests einnahmen.

Die angebotene Alkoholmenge ist ein weiterer Parameter, der Einfluß auf die Testreaktion hat.

JEFFERYS, KEEN und NG TANG FUI (1981) konnten zeigen, daß das Erreichen des maximalen Temperaturgipfels unabhängig von der verabreichten Alkoholdosis war. Von 10 ml Sherry bis hin zu 100 ml konnten die gleichen Temperaturanstiege registriert werden.

Ein anderes Verhalten zeigten jedoch Probanden, die zunächst nur aufgrund einer Fragebogenaktion als fraglich - positiv klassifiziert worden waren. In dieser Gruppe ermittelten die gleichen Autoren bei späteren Temperaturmessungen eine ausgeprägte Abhängigkeit des Temperaturanstiegs von der Alkoholdosis (JEFFERYS, KEEN und NG TANG FUI 1981).

Für unsere Untersuchungen wählten wir die auch schon von LESLIE und PYKE (1978) vorgeschlagene Alkoholdosis (40 ml eines trockenen Sherry).

Um unsere Testergebnisse von der individuellen reinen Alkoholreaktion des einzelnen Probanden unabhängig zu machen, führten wir immer Placebotests durch.

Die Höhe der Alkoholdosis spielte daher in unseren Untersuchungen eine untergeordnetere Rolle.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Der Chlorpropamid - Alkohol - Flush (CPA) wurde als genetischer Marker für den dominant vererbten MODY - Typ - Diabetes beschrieben (LESLIE/PYKE 1978).

Da sowohl der zu beobachtende (objektiv betrachtend durch einen Untersucher) Gesichtsflush, als auch die subjektiven Flushsymptome der Patienten nur sehr schwer einheitlich zu verifizieren sind, stellten wir uns die Frage, ob die Messung der Wangenhauttemperatur über 75 Minuten nach einer definierten Testmethode (CPA - Test) eine objektivere und reproduzierbare Beurteilung der CPA - Reaktion erlaubt.

Der von uns standardisierte CPA - Test (Wangenhauttemperaturmessung über 75 Minuten nach 40 ml Sherry und 2-maliger Chlorpropamidgabe von jeweils 250 mg 12 und 36 Stunden vorher bei einer Raumtemperatur von 20° C im Vergleich zu einem Placebotest) wurde bei insgesamt 56 Probanden durchgeführt (32 m, Alter: 13 bis 72 Jahre - $\bar{x}$: 39 Jahre; 24 w, Alter: 10 bis 73 Jahre - $\bar{x}$: 38,1 Jahre).

Es waren 9 Diabetiker vom MODY - Typ, 21 Verwandte 1. Grades dieser MODY - Diabetiker, 9 Typ-I-Diabetiker, 6 Typ-II-Diabetiker und 11 nicht - diabetische Kontrollpersonen.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurde der CPA - Test bei 5 MODY - Diabetikern und 2 nicht - diabetischen Kontrollpersonen 6 Wochen später unter den gleichen Testbedingungen wiederholt.

Die positive "MODY - spezifische" Testreaktion konnte bei 7 von 9 MODY - Diabetikern und bei 13 von insgesamt 21 MODY - Verwandten 1. Grades nachgewiesen werden (Tabelle 4).

Eine negative "nicht - MODY - spezifische" Reaktion zeigte sich bei fast allen nicht - diabetischen Kontrollpersonen (10 von 11), bei allen Typ-I-Diabetikern und bei den meisten Typ-II-Diabetikern (4 von 6) (Tabelle 4).

Die MODY- und nicht - MODY - spezifischen Temperaturkurven ließen sich mit großer Zuverlässigkeit reproduzieren (Tab. 7).

Das Auftreten des nur auf Beobachtung des Untersuchers basierenden (objektiven) Flushs und der subjektiven, vom Patienten angegebenen Flushsymptome zeigten eine große Unregelmäßigkeit.

Die Korrelation zu den Hauttemperaturmessungen war nur schwach ausgeprägt.

Die Ergebnisse unseres standardisierten CPA - Testverfahrens zeigen, daß die Hauttemperaturkurven objektive und und reproduzierbare Daten darstellen, wohingegen die subjektiven Probandensymptome und der vom Untersucher lediglich visuell beobachtete Flush kaum reproduzierbar und inkonstant im Auftreten sind.

Die MODY - spezifische Temperaturkurve ist typisch für Patienten mit einem klinischen MODY- Typ - Diabetes, für die Mehrheit der Verwandten 1. Grades dieser Patienten und kann in wenigen Fällen auch bei Typ-II-Diabetikern registriert werden.

Die "nicht - MODY - spezifische" Temperaturreaktion ist charakteristisch für Patienten mit einem Typ-I-Diabetes und für die nicht - diabetischen Kontrollpersonen.

Die "MODY - spezifische" Temperaturreaktion nach Chlorpropamid und Alkohol zeichnet sich durch ein starkes familiäres Auftreten aus, wobei in unserer Studie 7 von den insgesamt 9 MODY - Diabetikern mit charakteristischem Kurvenverlauf mindestens ein Elternteil hatte, das ebenfalls "MODY - spezifisch" im Test reagierte.

Es scheint, wie beim MODY - Diabetes selbst, eine ausgeprägte Heredität des CPA - Flush - Phänomens vorzuliegen.

Inwieweit der Chlorpropamid - Alkohol - Reaktion eine Bedeutung im Sinne einer genetischen Markerfunktion für den dominant erblichen MODY - Diabetes und damit für Diabetes - Screening - Untersuchungen zukommt, muß derzeit noch offen bleiben. Zur Bestätigung der Befunde sind längerfristige Studien an großen Kollektiven erforderlich.

8. LITERATURVERZEICHNIS

ANTON, A.H. : Ethanol and urinary catecholamines in man. Clin.Pharmacol.Ther. 6 : 462-469 (1965)

ATWEH, S.F., KUHAR, M.J. : Autoradiographic localisation of opiate receptors in rat brain. 1. Spinal cord and lower medulla. Brain Res. 124 : 53-67 (1977)

BARBOSA, J., KING, R., NOREEN, H., YUNIS, E.J. : The histocompatibility (HLA) system in juvenile, insulin-dependent diabetic multiplex kindreds. J. Clin. Invest. 60 : 989-998 (1977)

BARBOSA, J., KING, R., GOETZ, F.C., NOREEN, H., YUNIS, E.J. : HLA in maturity-onset type of hyperglycemia in the young. Arch.Intern.Med. 138 : 90-93 (1978)

BARNETT, A.H., PYKE, D.A. : Chlorpropamide-alcohol flushing and large-vessel disease in non-insulin-dependent diabetes. Br.Med.J. 281 : 261-262 (1980)

BARNETT, A.H., SPILIOPOULOS, A.J., PYKE, D.A. : Blockade of chlorpropamide-alcohol flushing by indomethacin suggests an association between prostaglandins and diabetic vascular complications. Lancet 1 : 164-166 (1980)

BARNETT, A.H., LESLIE, R.D.G., PYKE, D.A. : Chlorpropamide-alcohol flushing and proteinuria in non-insulin-dependent diabetics. Br.Med.J. 282 : 522-523 (1981)

BARNETT, A.H., MACE, P.J.E., PYKE, D.A. : Chlorpropamide-alcohol flushing and microangiopathy in insulin-dependent diabetes.
Br.Med.J. 282 : 523 (1981)

BARNETT, A.H., PYKE, D.A. : Chlorpropamide-alcohol flushing. (letter)
Lancet 1 : 222 (1981)

BERN, M.M. : Platelet functions in diabetes mellitus.
Diabetes 27 : 342-350 (1978)

BERNARD, C. : Leçons de physiologie.
Paris : J.-B. Baillière (1855) S. 289

BERTRAM, F., BENDFELDT, E., OTTO, H. : Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat.
Dtsch.Med.Wochensch. 81 : 274-278 (1956)

BLÖCH, J., LENHARDT, A. : Advantages and disadvantages in shifting patients from tolbutamide to chlorpropamide.
Ann.NY Acad.Sci. 74 : 954-961 (1959)

BORISON, H.L., FISHBURN, B.R., BHIDE, N.K., Mc CARTHY, L.E. : Morphine-induced hyperglycaemia in the cat.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 138 : 229-235 (1962)

BOTTAZZO, G.F., FLORIN-CHRISTENSEN, A., DONIACH, O. : Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies.
Lancet 2 : 1279-1283 (1974)

BOYD, E.M. : A search for drugs with disulfiramlike activity.
J.Stud.Alcohol (formerly Quart.J.Stud.Alcohol) 21 : 23-25 (1960)

BRADBURY, A.F., SMYTH, D.G., SNELL, C.R. : Lipotropin: precursor or two biologically active peptides.
Biochem.Biophys.Res.Commun. 69 : 950 (1976)

BRADBURY, A.F., SMYTH, D.G., SNELL, C.R., BIRDSALL, N.J.M., HULME, E.C. : C-fragment of lipotropin has a high affinity for brain opiate receptors.
Nature 260 : 793-795 (1976)

BRADBURY, A.F., SMYTH, D.G., SNELL, C.R., et al.: Human beta-endorphin: the real opium of the people?
Br.Med.J. 260 : 155-156 (1978)

BREDDIN, K., GRUN, H., KRZYWANEK, H.R., SCHREMMER, W.P. : On the measurement of spontaneous platelet aggregation: the platelet aggregation test. 3. Methods and first clinical results.
Thromb.Haemostas. 35 : 669-691 (1976)

BROWN, M., VALE, W. : Effects of neurotensin and substance P on plasma insulin, glucagon and glucose levels.
Endocrinology 98 : 819-822 (1976)

BROWN, M., RIVIER, J., VALE, W. : Somatostatin: central nervous system (CNS) action on glucoregulation.
Metabolism 27 : 1253-1256 (1978)

BUDDECKE, E. : Grundriss der Biochemie.
Walter de Gruyter - Berlin New York
5.Aufl. 1977, S. 422

BURKEHOLDER, J.C., PICKENS, J.C., WOMACK, W.N. : Oral glucose tolerance test in siblings of children with diabetes mellitus.
Diabetes 16 : 156-160 (1967)

CALESNICK, B. : Antihypertensive action of the antimicrobial agent Furazolidone.
Am. J. Med. Sci. 236 : 736-746 (1958)

CANESSA, I., VALIENTE, S., MELLA, I. : Clinical evaluation of chlorpropamide in diabetes mellitus.
Ann. NY Acad. Sci. 74 : 752-770 (1959)

CARDENAS, H.L., ROSS, D.H. : Morphine induced calcium depletion in discrete regions of rat brain.
J. Neurochem. 24 : 487 (1975)

CARDUCCI ARTENSIO, A., RAGONESE, F., FORTE, F., SAITTA, G., GUERISI, O., CATALANO, C., CONSOLO, F. : Chlorpropamide alcohol flushing (CPAF) in diabetics.
Diabetologia 21 : 8 (abstr. 23) (1981)

CATHELINEAU, G., CATHELINEAU, L., HORS, J., SCHMID, M., DAUSSET, J. : HL-A and juvenile diabetes.
Diabetologia 11 : 335 (abstr. 37) (1975)

CHARLES, R.H., CHUNDER - BOSE, R.K., BOSE, C.L., SANDWITH, F.M., CHAKRAVARTI, S., et al. : Discussion on diabetes in the tropics.
Brit. Med. J. 2 : 1051-1064 (1907)

CHERRICK, G.R., LEEVY, C.M. : The effect of ethanol metabolism on levels of oxidized and reduced nicotinamide - adenine dinucleotide in liver, kidney, and heart.
Biochem. Biophys. Acta 107 : 29-37 (1965)

CHIUMELLO, G., DEL GURCIO, M.J., CARNELUTTI, M., et al. : Relationship between obesity, chemical diabetes and beta pancreatic function in children.
Diabetes 18 : 238-248 (1969)

COLLE, E., BELMONTE, M.M. : Chemical diabetes in the juvenile patient.
Metabolism 22 : 345-349 (1973)

COLWELL, J.A., SAGEL, J., CROOK, L., CHAMBERS, A., LAIMINS, M. : Correlation of platelet aggregation, plasma factor activity, and megathrombocytes in diabetic subjects with and without vascular disease.
Metabolism 26 : 279-285 (1976)

COX, B.M., GOLDSTEIN, A., LI, C.H. : Opioid activity of a peptide, β-lipotropin- (61-91), derived from β-lipotropin.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 73 : 1821-1823 (1976)

CREUTZFELDT, W. , KÖBBERLING, J., NEEL, J.V. (Hrsg.) : The genetics of diabetes mellitus.
Springer Verlag, New York-Berlin (1976)

CUDWORTH, A.G., WOODROW, J.C. : HLA - antigens and diabetes mellitus.
Lancet 2 : 1153 (1974)

CUDWORTH, A.G., WOODROW, J.C. : Evidence for HL-A-linked genes in "juvenile" diabetes mellitus.
Br. Med. J. 3 : 133-135 (1975)

CUDWORTH, A.G., WOODROW, J.C. : HL-A system and diabetes mellitus.
Diabetes 24 : 345-349 (1975)

CUDWORTH, A.G., WOODROW, J.C. : Genetic susceptibility in diabetes mellitus: analysis of the HLA association.
Br. Med. J. 2 : 846-848 (1976)

CUELLO, A.C. : Endogenous opioid peptides in neurons of the human brain.
Lancet 2 : 291-293 (1978)

DAEPPEN, J.P., HOFSTETTER, J.R., CURCHOD, B., SAUDAN, Y : Traitement oral du diabête par un nouvel hypoglycémiant, le P 607 ou Diabinese. Schweiz.Med.Wochenschr. 89 : 817-819 (1959)

DAVIS, V.E., CASHAW, J.L., HUFF, J.A., BROWN, H. : Identification of 5-hydroxy-tryptophol as a serotonin metabolite in man. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 122 : 890 (1966)

DAVIS, V.E., BROWN, H., HUFF, J.A., CASHAW, J.L. : The alteration of serotonin metabolism to 5-hydroxytryptophol by ethanol ingestion in man. J. Lab. Clin. Med. 69 : 132-140 (1967)

DAVIS, T.M.E., MITCHELL, M.D., TURNER, R.C. : Prostacyclin and thromboxane metabolites in diabetes. Lancet 2 : 789-790 (1979)

DEITRICH, R.A., HELLERMANN, L., WEIN, J. : Diphosphopyridine nucleotide-linked aldehyde dehydrogenase. J. Biol. Chem. 237 : 560-564 (1962)

DE SALCEDO, I., BORGES, F. : The clinical results of the treatment of diabetes mellitus with chlorpropamide. Ann.NY Acad.Sci. 74 : 891-899 (1959)

DE SILVA, N.E., TUNBRIDGE, W.M.G., ALBERTI, K.G.M.M. : Low incidence of chlorpropamide-alcohol flushing in diet-treated, non-insulin-dependent diabetes. Lancet 1: 128-131 (1981)

DE SILVA, N.E., TUNBRIDGE, W.M.G., : Chlorpropamide alcohol flushing (CPAF) in non-insulin-dependent diabetics (NIDDs). Diabetologia 19 : 269-327 (abstr. 101) (1980)

DOLLERY, C.T., FRIEDMAN, L.A., HENSBY, C.N., KOHNER, E., LEWIS, P.J., PORTA, M., WEBSTER, J. : Circulating prostacyclin may be reduced in diabetes.
Lancet 2 : 1365 (1979)

DREYER, M., KÜHNAU, J., RÜDIGER, H.W., BARTELHEIMER, H. : Der Chlorpropamid-Alcohol-Flush-Test: Keine Hilfe bei der genetischen Beratung von Diabetikern.
(Kurzfassung des Vortrags auf der 15. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Gießen 15.-17.05.1981)
Aktuelle Endokrinologie 1 : 171 (1981)

ELSAS, L.J., ROSENBERG, L.E. : Familial renal glycosuria: a genetic reappraisal of hexose transport by kidney and intestine.
J. Clin. Invest. 48 : 1845 (1969)

FAJANS, S.S., LOUIS, L.H., SELTZER, H.S., JOHNSON, R.D., GITTLER, R.D., HENNES, A.R., WAJCHENBERG, B.L., ACKERMAN, I.P., CONN, J.W. : Metabolic effects of arylsulfonylurea compounds in normal men and in diabetic subjects.
Metabolism 5 : 820-839 (1956)

FAJANS, S.S., CONN, J.W. : Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with diabetes mellitus.
Diabetes 9 : 83-88 (1960)

FAJANS, S.S., CONN, J.W. : The use of tolbutamide in the treatment of young people with mild diabetes mellitus - a progress report.
Diabetes 11 : 123 (1962)

FAJANS, S.S., CONN, J.W. : Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes: Interpretation, diagnosis and treatment.
In Leibel, B.S., Wrenshall, G.A. (Eds.) : On the nature and treatment of diabetes.
Excerpta medica foundation, Amsterdam, International Congress Series 84 : 641-656 (1965)

FAJANS, S.S., FLOYD, J.C., PEK, S., CONN, J.W. : The course of asymptomatic diabetes in young people, as determined by levels of blood glucose and plasma insulin.
Trans.Assoc. Am.Physicians 82 : 211 (1969)

FAJANS, S.S., FLOYD, J.C., CONN, J.W., PEK, S. : The course of asymptomatic diabetes of children, adolescents and young adults.
In Camerini-Davalos, R.A., Cole, H.S. (Eds.): Early diabetes (Supplement 1 to Advances in Metabolic Disorders).
New York, Academic Press, p. 377-384 (1970)

FAJANS, S.S., WILLIAMSON, J.R., WEISSMAN, P.N., et al. : Basement membrane thickening in latent diabetes.
In: Camerini-Davalos, R.A., Cole, H.S. (Eds.): Advances in Metabolic Disorders: Vascular and Neurological Changes in Early Diabetes.
New York-London : Academic Press Inc, 1973, p. 393-399

FAJANS, S.S., FLOYD, J.C., PEK, S., CONN, J.W. : Studies on the natural history of asymptomatic diabetes in young people.
Metabolism 22 : 327-336 (1973)

FAJANS, S.S., FLOYD, J.C., TAYLOR, C.I., PEK, S. : Heterogeneity of insulin responses in latent diabetes.
Trans. Assoc. Am. Physicians 87 : 83 (1975)

FAJANS, S.S., FLOYD, J.C., TATTERSALL, R.B., WILLIAMSON, J.R., PEK, S., TAYLOR, C. : The various faces of diabetes in the young.
Arch. Intern. Med. 136 : 194-202 (1976)

FAJANS, S.S., FLOYD, J.C., PEK, S., TAYLOR, C.I. : Prospective studies on patients with asymptomatic diabetes.
In Creutzfeldt, W., Köbberling, J., Neel, J.V. (Hrsg.) : The genetics of diabetes mellitus. Kap. 23, S. 224-233
Springer Verlag Berlin (1976)

FAJANS, S.S., : The natural history of idiopathic diabetes mellitus. Heterogeneity of insulin responses in latent diabetes.
In Creutzfeldt, W., Köbberling, J., Neel, J.V. (Hrsg.) : The genetics of diabetes mellitus. Kap. 8, S. 64-78
Springer Verlag Berlin (1976)

FAJANS, S.S., CLOUTIER, M.C., CROWTHER, R.L. : Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus.
Diabetes 27 : 1112-1125 (1978)

FEARNLEY, G.R., CHAKRABARTI, R., AVIS, R.R.D. : Blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus and its bearing on ischemic heart disease and obesity.
Br. Med. J. 1 : 921-923 (1963)

FELDBERG, W.S., SHALIGRAM, S.V. : The hyperglycaemic effect of morphine.
Br. J. Pharmacol. 46 : 602-618 (1972)

FELDBERG, W., GUPTA, K.P. : Morphine hyperglycaemia.
J. Physiol. 238 : 478-502 (1974)

FELDBERG, W. : The ventral surface of the brain stem : a scarcely explored region of pharmaco - logical sensitivity.
Neuroscience 1 : 427-441 (1976)

FELDBERG, W., SMYTH, D.G. : C - fragment of lipotropin - an endogenous potent analgesic peptide.
Br. J. Pharmacol. 60 : 445-453 (1977)

FELDSTEIN, A., HOAGLAND, H., WONG, K.K., FREEMAN, H. : Biogenic amines, biogenic aldehyds, and alcohol.
J. Stud. Alcohol (formerly Quart. J. Stud. Alcohol) 25 : 218-225 (1964)

FELDSTEIN, A., WONG, K.K. : Analysis of 5-HTP-C-14 and its metabolites.
Anal. Biochem. 11 : 467-472 (1965)

FELDSTEIN, A., WONG, K.K. : Enzymatic conversion of sero- tonin to 5 - Hydroxytryptophol.
Life Sciences 4 : 183-191 (1965)

FELDSTEIN, A., HOAGLAND, H., FREEMAN, H., WILLIAMSON, O. : The effect of ethanol ingestion on sero- tonin-C ^{14} metabolism in man.
Life Sciences 6 : 53-61 (1967)

FERGUSON, J.K.W. : A new drug for the treatment of alco- holism.
Can. Med. Assoc. J. 74 : 793-795 (1956)

FERGUSON, J.C., MACKAY, N., PHILIP, J.A.D., SUMNER, D.J. : Determination of platelet and fibrinogen half-life with (^{75}Se) selenomethionine : studies in normal and diabetic subjects. Clin. Sci. Mol. Med. 49 : 115-120 (1975)

FIALKOW, P.J., ZAVALA, C., NIELSEN, R. : Thyroid autoimmunity : increased frequency in relatives of insulin-dependent diabetes patients. Ann. Intern. Med. 83 : 170-176 (1975)

FITZGERALD, M. G., GADDIE, R., MALINS, J.M., O'SULLIVAN, D.J. : Alcohol sensitivity in diabetics receiving chlorpropamide. Diabetes 11 : 40-43 (1962)

FORSSMAN, W.G., HELMSTAEDTER, V., FEURLE, G. : Relationship of enkephalin and endorphin immunreactivity with D-cells and G-cells of the stomach. Acta hepatogastroent. 24 : 488 abstr. (1977)

FUSSGÄNGER, R. D. : Alcoholmetabolismus und Stoffwechselwirkungen. ZFA 20 : 1405-1418 (1981)

GARATTINI, S., VALZELLI, L. : Serotonin Elsevier Publising Company (1962) pp. 26-45 New York - Amsterdam

GARG, S.K., LACKNER, H., KARPATKIN, S. : The increased percentage of megathrombocytes in various clinical disorders. Ann. Intern. Med. 77 : 361-369 (1972)

GORMAN, R.R., BUNTING, S., MILLER, O.V. : Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacylin (PGX). Prostaglandins 13 : 377-388 (1977)

GOTTLIEB, M.S., RODT, H.F. : Diabetes mellitus in twins.
Diabetes 17 : 693-704 (1968)

GUILLEMIN, R. : Endorphins, brain peptides that act like opiates.
N. Engl.J.Med. 296: 226-228 (1977)

GUILLEMIN, R. : Peptides in the brain : the new endocrinology of the neuron.
Science 202 : 390-402 (1978)

GRAHAM, G. : Two cases of diabetes of an unusual type.
Proc. R. Soc. Med. 14 : 18 (1921)

GRAHAM, W.D. : In vitro inhibition of liver aldehyde dehydrogenase by tetraethylthiuram disulphide.
J. Pharm. Pharmacol. 3 : 160-168 (1951)

GRIES, F.A. : Der Diabetes vom Alterstyp bei Jugendlichen (Mody).
Vortrag anläßlich der Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
Freiburg 24.-26.5.1979

HALD, J., JACOBSEN, E. : The formation of acetaldehyde in the organism after ingestion of Antabuse (Tetraethylthiuramdisulphide) and alcohol.
Acta pharmacol. tox. 4 : 305-310 (1948)

HALD, J., JACOBSEN, E. : The sensitizing effect of tetraethylthiuram disulphide (Antabuse) to ethyl alcohol.
Acta pharmacol. tox. 4 : 285-296 (1948)

HALES, C.N. : Plasma levels of glucose, non-esterified fatty acid, glycerol and insulin, four years before the onset of diabetic ketosis.
Lancet 2 : 389 (1967)

HALUSHKA, P.V., LUPIE, D., COLWELL, J.A. : Increased synthesis of prostaglandin-E-like material by platelets from patients with diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. 297 : 1306-1310 (1977)

HAMAMDZIC, M., MALIK, K.V. : Prostaglandins in adrenergic transmission of isolated perfused rat pancreas.
Am. J. Physiol. 232 : E 201-209 (1977)

HARRISON, H.E., REECE, A.H., JOHNSON, M. : Decreased vascular prostacylin in experimental diabetes.
Life Sciences 23 : 351-356 (1978)

HAVRANKOVA, J., ROTH, J., BROWNSTEIN, M. : Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat.
Nature 272 : 827-829 (1978)

HEATH, H., BRIGDEN, W.D., CANEVER, J.V., POLLOCK, J., HUNTER, P.R., KELSEY, J., BLOOM, A. : Platelet adhesiveness and aggregation in relation to diabetic retinopathy.
Diabetologia 7 : 308-315 (1971)

HEINEMAN, A., COHN, C., WEINSTEIN, M., LEVINE, R. : Clinical experience with carbutamide and tolbutamide.
Metabolism 5 : 972-977 (1956)

HJARNE, V. : A study of orthoglycemic glycosuria with particular reference to its hereditability.
Acta Med. Scand. 67 : 423 (1927)

HORN, A.S., RODGERS, J.R. : Structural and conformational relationships between the enkephalins and the opiates.
Nature 260 : 795-797 (1976)

HORROBIN, D.F., MANKU, M.S. : Chlorpropamide alcohol flushing and prostaglandins.
Lancet 1 : 935-936 (1980)

HUANG, S.W., MAC LAREN, N.K. : Insulin-dependent diabetes: a disease of autoaggression.
Science 192 : 64-66 (1976)

HUGHES, J., SMITH, T.W., KOSTERLITZ, H.W., FOTHERGILL, L.A., MORGAN, B.A., MORRIS, H.R. : Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity.
Nature 258 : 577-579 (1975)

HUGHES, J., KOSTERLITZ, H.W., SMITH, T.W. : The distribution of methionine-enkephalin and leucineenkephalin in the brain and peripheral tissues.
Br. J. Pharmacol. 61 : 639-647 (1977)

IPP, E., DOBBS, R., UNGER, R.H. : Morphine and β-endorphin influence the secretion of the endocrine pancreas.
Nature 276 : 190-191 (1978)

IRVINE, W.J. : Classification of idiopathic diabetes.
Lancet 1 : 638-642 (1977)

IRVINE, W.J., McCALLUM, C.J., GRAY, R.S., CAMPBELL, C.J., DUNCAN, L.J.P., FARQUHAR, J.W., et al. : Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease and HLA-type.
Diabetes 26 : 138-147 (1977)

IRVINE, W.J., McCALLUM, C.J., GRAY, R.S., DUNCAN, L. : Clinical and pathogenetic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetes treated with oral hypoglycaemic agents. Lancet 1 : 1025-1027 (1977)

JANSEN, F.K., BERTRAMS, J., GRÜNEKLEE, D., DROST, H., BEVER, J., REIS, H.S., KUWERT, F., GRIES, F.A., ACTROCK, E. : Genetic assosiation of insulin antibody production with histocompatibility (HL-A)-antigens in diabetics. Diabetologia 11 : 352 (1975)

JEFFCOATE, W.J., HERBERT, M., CULLEN, M.H., et al. : Prevention of effects of alcohol intoxication by naloxone. Lancet 2 : 1157-1159 (1979)

JEFFERYS, D.B., STRAKOSCH, C.R., KEEN, H. : Facial flushing in diabetes. Lancet 2 : 1195 (1979)

JEFFERYS, D.B., STRAKOSCH, C.R. : Chlorpropamide alcohol flush - one or many? Diabetologia 19 : 251-327 (abstr. 196) (1980)

JEFFERYS, D.B., KEEN, H., N G TANGFUI, S. : Chlorpropamide alcohol flush. (letter) Lancet 1 : 440 (1981)

JERNTORP, P., ÖHLIN, H., BERGSTRÖM, B., ALMER, L.O. : Elevation of plasma acetaldehyde - the first metabolic step in CPAF ? Diabetologia 19 : 259-327 (abstr. 196) (1980)

JERNTORP, P., ALMER, L.-O., MELANDER, A. : Is the blood chlorpropamide concentration critical in chlorpropamide-alcohol flush ?
Lancet 1 : 165-166 (1981)

JOHANSEN, K., LUNDBAEK, K. : Plasma-insulin in mild juvenile diabetes.
Lancet 1 : 1257-1259 (1967)

JOHANSEN, K. : Mild carbohydrate intolerance developing into classic juvenile diabetes.
Acta Med. Scand. 189 : 337-339 (1971)

JOHANSEN, K. : Mild diabetes in young subjects : clinical aspects and plasma insulin response pattern.
Acta Med. Scand. 193 : 23-33 (1973)

JOHNSON, M., HARRISON, H.E., RAFTERY, A.T., ELDER, J.B. : Vascular prostacyclin may be reduced in diabetes in man.
Lancet 1 : 325-326 (1979)

KAHN, C.B., SOELDNER, J.S., GLEASON, R.E., ROJAS, L., CAMERINI-DAVALOS, R.A. : Clinical and chemical diabetes in offspring of diabetic couples.
N. Engl. J. Med. 281 : 343-347 (1969)

KARAMANOS, B., CHRISTACOPOULOS, P., KARDOYANNIS, T.H., TOUNTAS, CH., KOMNINOS, Z. : The prevalence of chlorpropamide alcohol flushing detected by flushing and skin temperature rise.
17. Tagung der EDESG-European Diabetes Epidemiology Study Group: Visegrad-Budapest Mai 1981.

KINSELL, L.W., MICHAELS, G.D., BROWN, F.R., FRISKEY, R.W. : Observations with sulfonylureas in diabetes.
Metabolism 5 : 864-867 (1956)

KÖBBERLING, J., APPELS, A., KÖBBERLING, G., CREUTZFELD, W. : Glucosebelastungstests bei 727 Verwandten ersten Grades von Altersdiabetikern. Dtsch. Med. Wochenschr. 9 : 416-421 (1969)

KÖBBERLING, J.: Untersuchungen zur Genetik des Diabetes mellitus. Eine geeignete Methode zur Durchführung von Alterskorrekturen. Diabetologia 5 : 392-396 (1969)

KÖBBERLING, J.: Studies on the genetic heterogeneity of diabetes mellitus. Diabetologia 7 : 46 (1971)

KÖBBERLING, J., WEBER, M., BENGSCH, N., MAYER, G., DEUTICKE, U. : Abgrenzung des autosomal dominanten (MODY) Diabetes vom klassischen juvenilen Diabetes mit Hilfe des Chlorpropamid-Alcoholtestes. Vortrag Nr. A 75.14. Kongreß der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Freiburg i.Br. Mai 1979

KÖBBERLING, J., WEBER, M. : Facial flush after chlorpropamide alcohol and enkephalin. Lancet 1 : 538-539 (1980)

KÖBBERLING, J., BENGSCH, N., BRÜGGEBOES, B., SCHWARCK, H., TILLIL, H., WEBER, M. : The chlorpropamide alcohol flush. Lack of specifity for familial non-insulin dependent diabetes. Diabetologia 19 : 359-363 (1980)

KOSAKA, K., HAGURA, R., KUZUYA, T. : Insulin responses in equivocal and definite diabetes, with special reference to subjects who had mild glucose intolerance but later developed definite diabetes. Diabetes 26 : 944-952 (1977)

KRAEMER, R.J.. DEITRICH, R.A. : The isolation of human liver aldehyde dehydrogenase. Pharmacologist 9 : 240 (abstr. 318) (1967)

KWAAN, H.C., COLWELL, J.A., CRUZ, S., SUWANWELA, N., DOBBIE, J.G. : Increased platelet aggregation in diabetes mellitus. J. Lab. Clin. Med. 80 : 236-246 (1972)

LÄUPPI, E. : Antabusähnliche Wirkung von Irgapyrin. Schweiz.Med.Wochenschr. 84 : 1281-1283 (1954)

LAHTI, R.A., MAJCHROWICZ, E. : The effects of acetaldehyde on serotonin metabolism. Life Sciences 6 : 1399-1406 (1967)

LARSEN, J.A., MADSEN, J. : Inhibition of ethanol metabolism by oral antidiabetics. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 109 : 120-122 (1962)

LAZARUS, L.H., LING, N., GUILLEMIN, R. : β-Lipotropin as a prohormone for the morphinomimetic peptides endorphins and enkephalins. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 73 : 2156-2159 (1976)

LENDRUM, R., WALKER, G., CUDWORTH, A.G., THEOPHANIDES, C., PYKE, D.A., BLOOM, A., GAMBLE, D.R. : Islet-cell antibodies in diabetes mellitus. Lancet 2 : 1273-1276 (1976)

LESLIE, R.D.G., PYKE, D.A. : Chlorpropamide-alcohol flushing: a dominantly inherited trait associated with diabetes. Br. Med. J. 2 : 1519-1521 (1978)

LESLIE, R.D.G., BARNETT, A.H., PYKE, D.A. : Chlorpropamide-alcohol flushing and diabetic retinopathy. Lancet 1 : 997-999 (1979)

LESLIE, R.D.G., BELLAMY, D., PYKE, D.A. : Asthma induced by enkephalin.
Br. Med. J. JAN : 16-18 (1979)

LESLIE, R.D.G., PYKE, D.A., STUBBS, W.A. : Sensitivity to enkephalin as a cause of non-insulin dependent diabetes.
Lancet 1 : 341-343 (1979)

LESLIE, R.D.G., HARRIS, M.I., PYKE, D.A. : Chlorpropamide-alcohol flushing and diabetes : Report of an International Workshop.
Washington, D.C. June 13-14, (1980)

LEWIS, W., SCHWARTZ, L. : An occupational agent (n-butyraldoxime) causing reaction to alcohol.
Med. Ann. D.C. 25 : 485-490 (1956)

LI, H.H., CHUNG, D. : Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands.
Proc.Ntl.Acad.Sci. USA 73 : 1145-1148 (1976)

LIEBERMEISTER, H., DAWEKE, H., GRIES, F.A. et al. : Einfluß der Gewichtsreduktion auf Metabolite des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und auf das Verhalten des Seruminsulins bei Adipositas.
Diabetologia 4 : 123 (1968)

LIGHTMAN, S.L., SUMMERS, M.C. : Alterations in the activities of endogenous opiates by a metabolite of alcohol.
J. Endocrinol. 87 : 38-39 P (1980)

LIGHTMAN, S. : Chlorpropamide alcohol flushing (letter)
Lancet 1 : 337 (1981)

LING, N., BURGUS, R., GUILLEMIN, R. : Isolation, primary structure, and synthesis of α-endorphin and γ-endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophysial origin with morphinomimetic activity.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 73 : 3942-3946 (1976)

LING, N., GUILLEMIN, R. : Morphinomimetic activity of synthetic fragments of β-lipotropin and analogs.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 73 : 3308-3310 (1976)

LINNOILA, R.I., DI AUGUSTINE, R.P., MILLER, R.J., CHANG, K.J., CUATRECASAS, P. : An immunological and radioimmunological study of the distribution of (met^5)-and (leu^5)-enkephalin in the gastrointestinal tract.
Neuroscience 3 : 1187-1196 (1978)

LISTER, J. : The clinical spektrum of juvenile diabetes.
Lancet 1 : 386-388 (1966)

LOH, H.H., TSENG, L.F., WEI, E., LI, H.H. : β-endorphin is a potent analgesic agent.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 73 : 2895-2898 (1976)

LUNDBAEK, K., NIELSEN, K., RAFAELSEN, O.J. : Studies on the effect of oral antidiabetic compounds on glucose tolerance, on islet cell structure, and on the in vitro metabolism of isolated muscle.
Ann. NY Acad. Sci. USA 74 : 419 (1959)

MACCUISH, A.C., IRVINE, W.J., BARNES, E.W., DUNCAN, L.H. : Antibodies to pancreatic islet cells in insulin-dependent diabetics with coexistent autoimmune disease.
Lancet 2 : 1529-1531 (1974)

MELANDER, A., SARTOR, G., WÄHLIN, E., SCHERSTEN, B., BITZEN, P-O. : Serum tolbutamide and chlorpropamide concentrations in patients with diabetes mellitus.
Br. Med. J. 1 : 142-144 (1978)

MICOSSI, P., MANNUCCI, P.M., BOZZINI, S., LIBRENTI, M.C., CORALLO, S., RAGGI, U., et al. : Chlorpropamide alcohol flush (CPAF), diabetic renal and retinal lesions in non-insulin-dependent diabetics (NIDD), distribution of lesionrelated risk factors.
Diabetologia 21 : 3 (abstr. 5) (1981)

MOENCH, G.L. : Animal charcoal as a substitute for Antabuse in the treatment of alcoholism.
New York State J. Med. 50 : 308 (1950)

MONCADA, S., HIGGS, E.A., VANE, J.R. : Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (Prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation.
Lancet 1 : 18-20 (1977)

MONCADA, J., GRYGLEWSKI, R., BUNTING, S., VANE, J.R. : An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation.
Nature 263 : 663-665 (1976)

MONCADA, S., VANE, J.R. : Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis.
Br. Med. Bull. 2 : 129-135 (1978)

MORLEY, N.H., CLARKE, D.W. : Influence of ethanol and tolbutamide on carbohydrate metabolism in the dog.
J. Stud. Alcohol (formerly Quart. J. Stud. Alcohol) 28 : 605-612 (1967)

MORTIMORE, G.E. , DI RAIMONDO, V.C., FORSHAM, P.H. : Metabolic effects of Orinase in diabetes including two cases complicated by other endocrinopathies.
Metabolism 5 : 840-846 (1956)

MURTHY, D.Y.N., GUTHRIE, R.A., WOMACK, W.N. : Progressive decrease in insulin reserve in children with chemical diabetes.
J. Pediatr. 72 : 567 (1968)

MUSTARD, J.F., PACKHAM, M.A. : Platelets and diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. 297 : 1345-1347 (1977)

NAGAI, K., FROHMAN, L.A. : Neurotensin hyperglycemia : evidence for histamine mediation and the assessment of a possible physiologic role.
Diabetes 27 : 577-582 (1978)

NATIONAL DIABETES DATA GROUP : Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.
Diabetes 28 : 1039-1057 (1979)

NERUP, J., BENDIXEN, G., BINDER, C. : Autoimmunity in diabetes mellitus.
Lancet 2 : 610 (1970)

NERUP, J., PLATZ, P., ANDERSEN, O.O., CHRISTY, M., LYNGSOE, J., POULSEN, J.E., et al. : HL-A antigens and diabetes mellitus.
Lancet 2 : 864-866 (1974)

NERUP, J., ANDERSEN, O.O., CHRISTY, M., PLATZ, P., RYDER, L. : HLA, autoimmunity, virus and the pathogenesis of juvenile diabetes mellitus.
Acta Endocrinol. (Suppl.) (Kbh) 205 : 167-175 (1976)

NERUP, J., PLATZ, P., ANDERSEN, O.O., CHRISTY, M., et al. : HLA, autoimmunity and insulin-dependent diabetes mellitus.
In Creutzfeldt, W., Köbberling, J., Neel, J.V. (Hrsg.): The genetics of diabetes mellitus.
Kap. 12, S. 106-114
Springer Verlag Berlin (1976)

NICOLL, R.A., SIGGINS, G.R., LING, N., BLOOM, F.E., GUILLEMIN, R. : Neuronal actions of endorphins and enkephalins among brain regions : a comparative microiontophoretic study.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74 : 2584-2588 (1977)

NISSLEY, S.P., DRASH, A.L., BLIZZARD, R.M., SPERLING, M., CHILDS, B. : Comparison of juvenile diabetics with positive and negative organ specific antibody titers. Evidence for genetic heterogeneity.
Diabetes 22 : 63-65 (1973)

PANZRAM, G., ADOLPH, W. : Epidemiological, metabolic and genetic studies on MODY-type in a closed population.
17. Tagung der EDESG-European Diabetes Epidemiology Study Group.
Visegrad-Budapest Mai 1981

PAULSEN, E.P., RICHENDERFER, L., GINSBERG-FELLNER, F. : Plasmaglucose, free fatty acids, and immunoreactive insulin in sixty-six obese children.
Diabetes 17 : 261-269 (1968)

PAULSEN, E.P. : Experiences in sulphonylurea therapy.
Metabolism 22 : 381 (1973)

PERT, C.B., SNYDER, S.H. : Opiate receptor : demonstration in nervous tissue.
Science 179 : 1011-1014 (1973)

PETRUSZ, P., SAR, M., GROSSMAN, G.H., KIZER, J.S. : Synaptic terminals with somatostatin - like immunoreactivity in the rat brain.
Brain Res. 137 : 181-187 (1977)

PODGAINY, H., BRESSLER, R. : Biochemical basis of the sulfonylurea-induced Antabuse-syndrome.
Diabetes 17 : 679-683 (1968)

POWELL, E.D.U., FIELD, R.A. : Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis.
Lancet 2 : 17-18 (1964)

PURNELL, R., ARAI, Y., PRATT, E., HLAD, C., ELRICK, H. : Some observations on the mode of action of Orinase.
Metabolism 5 : 778-787 (1956)

PYKE, D.A., NELSON, D.G. : Genetic diabetes not linked to the HLA locus.
Br. Med. J. 1 : 196-197 (1976)

PYKE, D.A. : Genetics of diabetes.
Clin. Endocrinol. Metab. 6 : 285-303 (1977)

PYKE, D.A., LESLIE, R.D.G. : Chlorpropamide-alcohol flushing: a definition of its relation to non-insulin-dependent diabetes.
Br. Med. J. 2 : 1521-1522 (1978)

PYKE, D.A. : Diabetes: the genetic connections.
Diabetologia 17 : 333-343 (1979)

RADDER, J.D., TERPSTRA, J. : The incidence of diabetes mellitus in the offspring of diabetic couples. Investigation based on the oral glucose tolerance test.
Diabetologia 11 : 135-138 (1975)

RADDER, J.K., BOX, M.C.J.G., LEMKES, H.H.P.J. : The clinical significance of chlorpropamide-alcohol flushing (CPAF).
Diabetologia 21 : 4 (abstr. 8) (1981)

RADDER, J.K., BOS, M.C.J.G., LEMKES, H.H.P.J. : Facial skin temperature and the chlorpropamide-alcohol flush in diabetics.
Lancet 2 : 1037 (1980)

RAMWELL, P.W., LEUVEY, E.M.K., SINTETOS, A.L. : Regulation of the arachidonic acid cascade.
Biol. Reprod. 16 : 70-87 (1977)

RENOLD, A.E., WINEGRAD, A.I., FROESCH, E.R., THORN, G.W. : Studies on the site of action of the aryl sulfonylureas in man.
Metabolism 5 : 757-767 (1956)

RIMOIN, D.L. : Inheritance in diabetes mellitus.
Med. Clin. North Am. 55 : 807-819 (1971)

RIMOIN, D.L. : Genetic syndromes associated with glucose intolerance.
In Creutzfeldt, W., Köbberling, J., Neel, J.V. (Hrsg.): The genetics of diabetes.
Kap. 7, S. 43-63
Springer Verlag Berlin (1976)

ROLLO, J. : An account of two cases of the diabetes mellitus.
London: C. Dilly (1797)

ROSENFELD, G. : Inhibitory influence of ethanol on serotonin metabolism.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 103 : 144-149 (1960)

ROSENBLOOM, A.L. : Insulin responses of children with chemical diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. 282 : 1228-1231 (1970)

ROSENBLOOM, A.L., DRASH, A., GUTHRIE, R. : Chemical diabetes mellitus in childhood. Report of a conference.
Diabetes 21 : 45-49 (1972)

ROSENBLOOM, A.L., DRASH, A., GUTHRIE, R.A. : Workshop on chemical diabetes in childhood.
Metabolism 22 : 211-419 (1973)

ROSS, E.L. : Blood dextrose as affected by morphine and morphine with other anaesthesia.
J. Biol. Chem. 34 : 335-342 (1918)

ROSS, D.H., MEDINA, M.A., CARDENAS, H.L. : Morphine and ethanol: selective depletion of region brain calcium.
Science 186 : 63 (1974)

ROSS, D.H. : Selective action of alcohols on cerebral calcium levels.
Ann. NY Acad. Sci. 273 : 280-294 (1976)

ROTTER, J.I., RIMOIN, D.L. : Heterogeneity in diabetes mellitus - Update, 1978. Evidence for further genetic heterogeneity within juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus.
Diabetes 27 : 599-605 (1978)

ROYER, R., DEBRY, G., LAMARCHE, M., KISSEL, P. : Sulfamides hypoglycemiants et effect antabuse.
Presse Med. 72 : 661-665 (1964)

SACHSE, G., LAUBE, H., SVEDBERG, J., BREIDENBACH, TH., TESCHENMACHER, H. : ß-Endorphin und Leucin-Enkephalinspiegel während Glucose- und Argininbelastung am isolierten perfundierten Rattenpankreas.
Aktuelle Endokrinologie 1 : 197 (1980)

SAMUELSSON, B., GRANSTRÖM, E., GREEN, K., HAMBERG, M., HAMMARSTRÖM, S. : Prostaglandins.
Annu. Rev. Biochem. 44 : 669-695 (1975)

SAMUELSSON, B., GOLDYNE, M., GRANSTRÖM, E., HAMBERG, M., HAMMARSTRÖM, S., MALMSTEN, C. : Prostaglandins and thromboxanes.
Ann. u. Rev. Biochem. 47 : 997-1029 (1978)

SCHULTZBERG, M., LUNDBERG, J.M., HÖKFELT, L., BRANDT, J., et al. : Enkephalin-like immunoreactivity in gland cells and nerve terminals of the adrenal medulla.
Neuroscience 3 : 1169-1186 (1978)

SCOTO, G.M., SPADARO, C., ARRIGO-REINA, R., FERRI, S. : Prostaglandins in the brain of rats given, acutely, and chronically, a hyperthermic dose of met-enkephalin.
Psychopharmacology 60 : 217-219 (1979)

SHORE, J.D. : Kinetic regulation of enzymes.
Henry Ford Hosp. Med. J. 15: 219-227 (1967)

SIGNORELLI, S. : Tolerance for alcohol in patients on chlorpropamide.
Ann. NY Acad. Sci. 74 : 900-903 (1959)

SILBERBAUER, K., SCHERNTHANER, G., SINZINGER, H., PIZA-KATZER, H., WINTER, M. : Decreased vascular prostacylin in juvenile-onset diabetes.
N. Engl. J. Med. 300 : 366-367 (1979)

SIMANTOV, R., SNYDER, S.H. : Morphine-like peptides in

mammalian brain: isolation, structure elucidation, and interactions with the opiate receptor.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 73: 2515-2519 (1976)

SIMANTOV, R., KUHAR, M.J., UHL, G.R., SNYDER, S.H. : Opioid peptide enkephalin: immunohistochemical mapping in rat central nervous system.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 74: 2167-2171 (1977)

SIMPSON, N.E. : Genetics of diabetes: a study of 233 families of juvenile diabetics.
Ann. Hum. Genet. 26 : 1-21 (1962)

SIMPSON, N.E. : Heritabilities of liability to diabetes when sex and age at onset considered.
Ann. Hum. Genet. 32 : 283 (1969)

SISK, C.W. : Application of a one-hour glucose tolerance test to genetic studies of diabetes in children.
Lancet 1 : 262-265 (1968)

SNYDER, S.H. : Opiate receptor in normal and drug altered brain function.
Nature 257 : 185-189 (1975)

SOLER, N.G., MOTL, G.H. : Chlorpropamide flushing in diabetes insipidus.
Lancet 2 : 1299-1300 (1979)

SORENSEN, S.C., MATTISSON, K.W. : Naloxone as an antagonist in severe alcohol intoxication.
Lancet 2 : 688 (1978)

SQUADRITO, G., CUCINOTTA, D., MILETO, A., INTRIERI, F. : Chlorpropamide alcohol flushing (CPAF) and diabetes mellitus in a southern italian population.
Diabetologia 21 : 9 (abstr. 25) (1981)

STEEL, J.M., SHENFIELD, G.M., DUNCAN, L.J.P. : Rapid onset of proliferative retinopathy in young insulin-independent diabetics.
Br. Med. J. 2 : 852 (1976)

STRAKOSCH, C.R., JEFFERYS, D.B., KEEN, H. : Blockade of chlorpropamide alcohol flush by aspirin.
Lancet 1 : 394-396 (1980)

STUBBS, W.A., JONES, A., DELITALA, G., JEFFCOATE, W.J., EDWARDS, C.R.W., et al. : Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man.
Lancet 2 : 1125-1127 (1978)

TATTERSALL, R.B., PYKE, D.A. : Diabetes in identical twins.
Lancet 2 : 1120-1125 (1972)

TATTERSALL, R.B. : Mild familial diabetes with dominant inheritance.
Q.J. Med. 43 : 339-357 (1974)

TATTERSALL, R.B., FAJANS, S.S. : A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people.
Diabetes 24 : 44-53 (1975)

TATTERSALL, R.B., FAJANS, S.S. : Prevalence of diabetes and glucose intolerance in 199 offspring of thirty-seven conjugal diabetic parents.
Diabetes 24 : 452-462 (1975)

TATTERSALL, R. : The inheritance of maturity-onset type diabetes in young people.
In Creutzfeldt, E., Köbberling, J., Neel, J. W. (Hrsg.) : The genetics of diabetes mellitus. Kap. 10, S. 88-94
Springer Verlag Berlin (1976)

TRUITT, E.B., DURITY, G., MORGAN, A.M., PROUTY, R.W. : Disulfiram actions produced by hypoglycemic sulfonylurea compounds.
J. Stud. Alcohol (formerly Quart. J. Stud. Alcohol) 23 : 197-207 (1962)

VALE, W., RIVIER, C., BROWN, M. : Regulatory peptides of the hypothalamus.
Annu. Rev. Physiol. 39 : 473 (1977)

VOLK, B.W., WEISENFELD, S., LAZARUS, S.S., GOLDNER, M.G. : Mechanisms of action of the hypoglycemia-producing sulfonylurea derivatives (with some clinical observations).
Metabolism 5 : 894-903 (1956)

VON GRAFFENRIED, B., DEL POZO, E., ROUBICEK, J., KREBS, E., PÖLDINGER, W., BURMEISTER, P., KERP, C. : Effects of the synthetic enkephalin analogue FK 33-824 in Man.
Nature 272 : 729-730 (1978)

WAITZMAN, M.B. : Proposed metabolic dysfunctions in diabetic microthromboses and microangiopathy.
Metabolism 28 (No. 4, Suppl. 1) : 401-406 (1979)

WATERFIELD, A.A., HUGHES, J., KOSTERLITZ, H.W. : Cross tolerance between morphine and methionineenkephalin.
Nature 260 : 624-625 (1976)

WHITE, P. : Natural course and prognosis of juvenile diabetes.
Diabetes 5 : 445 (1956)

WHO - EXPERT - COMMITTEE : Diabetes mellitus. No. 310.
Genf: Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 1965.

WOLFF, P.H. : Ethnic differences in alcohol sensitivity. Science 175 : 449-450 (1972)

WOLFF, P.H. : Vasomotor sensitivity to alcohol in diverse mongoloid populations. Am. J. Hum. Genet. 25 : 193-199 (1973)

ZIBOH, V.A., MARUTA, H., LORD, J. CAGLE, W.D., LUCKY, W. : Increased biosynthesis of thromboxane A_2 by diabetic platelets. Eur. J. Clin. Invest. 9 : 223-228 (1979)

9. TABELLEN

Arbeitsgruppe		FITZGERALD et al (1962)	CANESSA et al. (1959)	DAEPPEN et al (1959)	SIGNORELLI (1959	BLOCH / LENHARDT (1959	DE SALCEDO / BORGES (1959
Gesamtkollektiv n		100	80	61	23	215	29
Flush-reaktion	n	22	10	8	8	31	7
	n%	22	13	13	35	14	24

Tab. 1 : Häufigkeit der Chlorpropamid-Alkohol-Flushreaktion unter Chlorpropamidtherapie.

Name	Aminosäuresequenz in bezug auf ß-Lipotropin (ß-LPH)	Molekulargewicht
ß-Lipotropin	ß-LPH-[1-91]	9894
ß-Endorphin (C-Fragment)	ß-LPH-[61-91]	3423 7
δ-Endorphin (C'-Fragment)	ß-LPH-[61-87]	2982 3
Octadecylpeptid	ß-LPH-[61-78]	2006 1
α-Endorphin	ß-LPH-[61-77]	
γ-Endorphin	ß-LPH-[61-76]	
Nonapeptid	ß-LPH-[61-69]	1019 2
Methionin-Enkephalin	ß-LPH-[61-65]	573 7
Leucin-Enkephalin	ß-LPH-[61-64]	
ß-Melanotropin (ß-MSH)	ß-LPH-[41-58]	
ß-Adrenocorticotropin	ß-LPH-[47-53]	
α-Lipotropin	ß-LPH-[1-58]	
N-Fragment	ß-LPH-[1-38]	
N-Methyl-Methionin-Enkephalin		5878
N-Methyl-Methionin-Enkephalin-Amid		586 8
Methionin-Enkephalin-Amid		572 8

Tab. 2 : Übersicht über die wichtigsten Endorphine und Enkephaline.
Nach BRADBURY et al. (1976), COX et al. (1976), LAZARUS et al. (1976), LING/GUILLEMIN (1976), LI/CHUNG (1976), LING et al. (1976), LOH et al. (1976), SIMANTOW/SNYDER (1976), FELDBERG/SMYTH (1977), GUILLEMIN (1977), NICOLL et al. (1977)

Hauttemperatur		PL + A		CP + A	
		Basal-temperatur °C	maximaler Temperatur-anstieg °C	Basal-temperatur °C	maximaler Temperatur-anstieg °C
"MODY-spez." [n=23]	Min	26.5	0.2	26.2	1.7
	$\bar{x}$	30.1	1.6	29.8	3.4
	Max.	32.9	2.6	32.9	5.1
"nicht-MODY-spez." [n=33]	Min	28.3	0.3	28.5	0.1
	$\bar{x}$	31.7	1.2	31.6	1.5
	Max	34.7	3.0	34.3	3.7

Tab. 3 : Basaltemperatur und maximaler Temperaturanstieg nach Placebo und Alkohol (PL + A) und Chlorpropamid und Alkohol (CP + A) bei Probanden mit MODY - spezifischer - und nicht - MODY - spezifischer Testreaktion.

Probanden	n	Hauttemperatur		subjektiver Flush				objektiver Flush			
		MODY-spez	nicht-MODY-spez	PL+A +	PL+A −	CP+A +	CP+A −	PL+A +	PL+A −	CP+A +	CP+A −
Mody	9	7	2	0	9	4	5	2	7	5	4
Mody-Verwandte	21	13	8	2	19	3	18	2	19	9	12
NIDDM	6	2	4	0	6	1	5	0	6	1	5
IDDM	9	0	9	0	9	0	9	0	9	3	6
Kontrollpersonen	11	1*	10	0	11	2	9	1	10	4	7
Gesamt	56	23	33	2	54	10	46	5	51	22	34

x Verwandter von IDDM

Tab. 4 : Testergebnisse der einzelnen Probanden differenziert nach Hauttemperaturergebnissen, subjektivem Flush und objektivem Flush.

Probanden	Hauttemperatur		CP + A		PL + A	
	MODY-spez	nicht-MODY-spez	subj Flush (%)	obj Flush (%)	subj Flush (%)	obj Flush (%)
MODY (n=9)	7	2	57.1 / 0	71.4 / 0	0 / 0	28.6 / 0
MODY - Verwandte (n=21)	13	8	15.4 / 12.5	61.5 / 12.5	0 / 25	7.7 / 12.5
NIDDM (n=6)	2	4	50 / 0	50 / 0	0 / 0	0 / 0
IDDM (n=9)	0	9	0 / 0	0 / 33.3	0 / 0	0 / 0
Kontrollpersonen (n=11)	1	10	0 / 20	100 / 30	0 / 0	0 / 10
Gesamt (n=56)	$23_{(100\%)}$	$33_{(100\%)}$	30.4 / 9	65.2 / 21.2	0 / 6	13 / 6

Tab. 5 : Testergebnisse der einzelnen Probanden.

		1. CPA-Test		2. CPA-Test	
		Basal-temperatur °C	maximaler Temperatur-anstieg °C	Basal temperatur °C	maximaler Temperatur-anstieg °C
MODY-spez. [n=5]	PL+A	30.3	1.9	29.0	1.6
	CP+A	30.1	3.8	29.0	3.3
nicht-MODY-spez. [n=2]	PL+A	31.4	1.4	31.4	1.3
	CP+A	31.2	1.8	31.1	1.8

Tab. 6 : Basaltemperatur und maximaler Temperaturanstieg nach Placebo und Alkohol (PL + A) und Chlorpropamid und Alkohol (CP + A) im 1. CPA-Test und einem Wiederholungstest (2. CPA-Test).

Reproduzierbarkeit	Hauttemperatur		subjektiver Flush				objektiver Flush			
	MODY-spez.	nicht-MODY-spez	PL + A		CP + A		PL + A		CP + A	
			+	−	+	−	+	−	+	−
1 CPA - Test	5			5	3	2	1	4	3	2
		2		2		2		2		2
2.CPA - Test	5		1	4	3	2		5	4	1
		2		2		2		2		2

Tab. 7 : Testergebnisse im 1. und 2. CPA - Test differenziert nach Hauttemperatur, subjektivem und objektivem Flush.

Flush n %	LESLIE / PYKE (1978)	KOBBERLING et al (1979)	KOBBERLING et al (1980)	DREYER / KUHNAU et al. (1980)	DE SILVA / TUNBRIDGE (1980)	DE SILVA / TUNBRIDGE (1981)	eigene Untersuchungen (1981) subjektiv	eigene Untersuchungen (1981) objektiv
MODY		88.8 (n=9)	28.6 (n=14)	25 (n=4)			44.4 (n=9)	55.5 (n=9)
MODY - Verwandte		52.4 (n=21)					14.3 (n=21)	42.9 (n=21)
NIDDM gesamt (bei fam Vork.)	51 (n=234) 81 (n=91)		15.3 (n=131) 17.7 (n=62)		20 (n=50)	4 (n=49)	16.6 (n=6)	16.6 (n=6)
IDDM	10 (n=60)	20 (n=40)	23.3 (n=437)	41.6 (n=12)			0 (n=9)	33.3 (n=9)
Kontroll-personen	10 (n=60)	3.1 (n=65)	16.9 (n=154)	0 (n=14)		10 (n=21)	18.2 (n=11)	36.4 (n=11)

Tab. 8 a : Übersicht über die Häufigkeit der positiven CPA - Flushreaktion (subjektive Angaben der Patienten mittels Fragebogen oder durch direkte Befragung), Literaturangaben und eigene Untersuchungen.

Flush n%	JEFFERYS / STRAKOSCH (1980)	JERNTORP et al (1981)	CARDUCCI - ARTENSIO et al. (1981)	BARNETT et al. (1981)	PANZRAM / ADOLPH (1981)
MODY					20 [n=40]
MODY - Verwandte					
NIDDM gesamt (bei fam. Vork.)	16.6 [n=150]	29.2 [n=24]	25 [n=195]	65.6 [n=291]	
IDDM			0 [n=30]	16 [n=125]	
Kontroll - personen					

Tab. 8 b : Ergänzung zu Tabelle 8 a.

10. ABBILDUNGEN

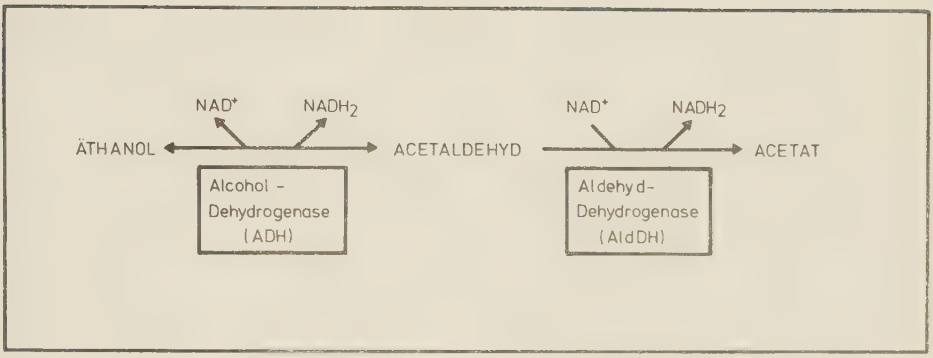

Abb. 1 : Äthanolmetabolismus modifiziert nach BUDDECKE (1977).

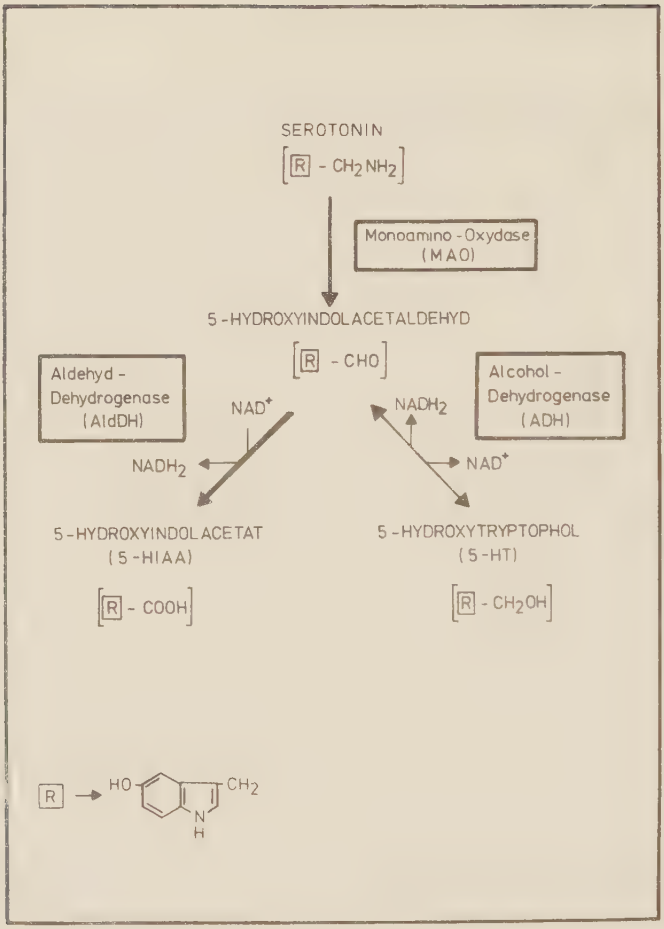

Abb. 2 : Serotoninmetabolismus modifiziert nach FELDSTEIN/WONG (1965).

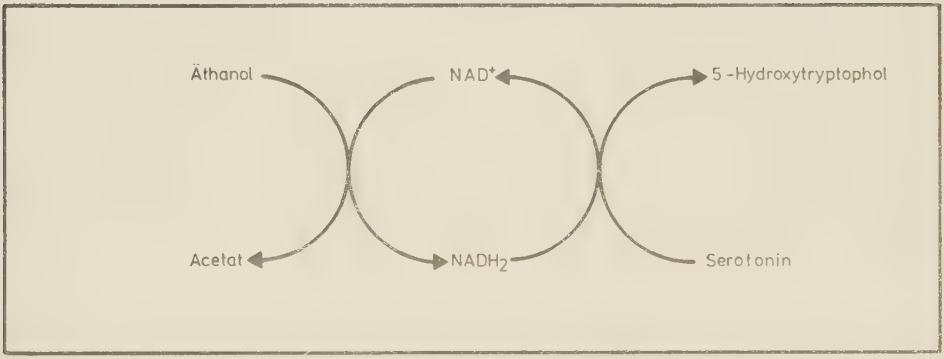

Abb. 3 : Verknüpfung von Äthanol - und Serotoninmetabolismus durch das Coenzym Nicotinamid - Adenin - Dinucleotid (NAD^+) nach PODGAINY et al. (1968).

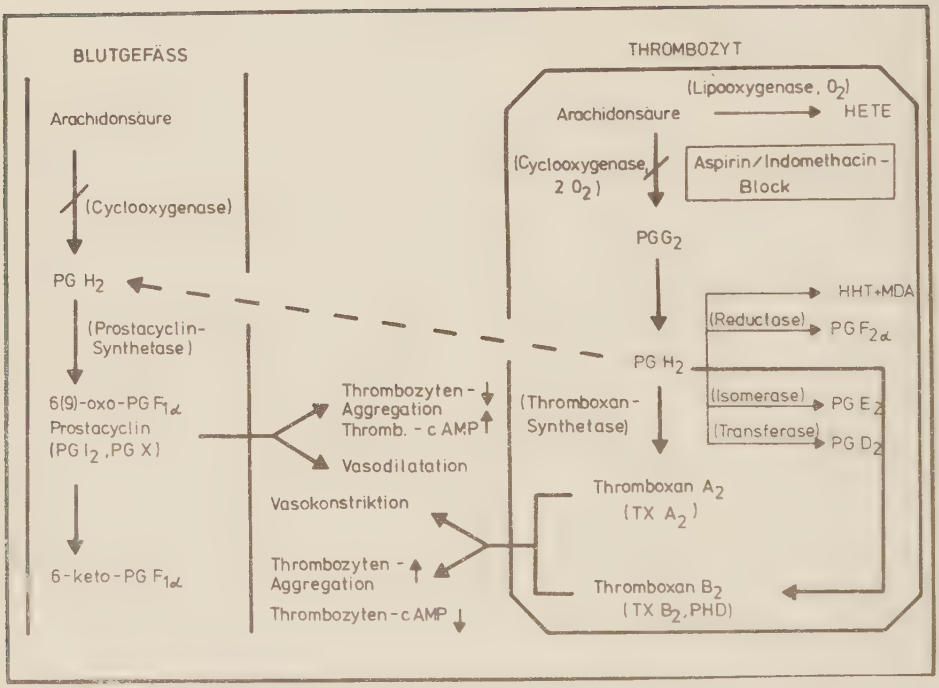

Abb. 4 : Durch Prostaglandine vermittelte Mechanismen der Vasodilatation und der Vasokonstriktion modifiziert nach RAMWELL et al. (1977), GORMAN et al. (1977), SAMUELSSON et al. (1978) und WAITZMAN (1979).

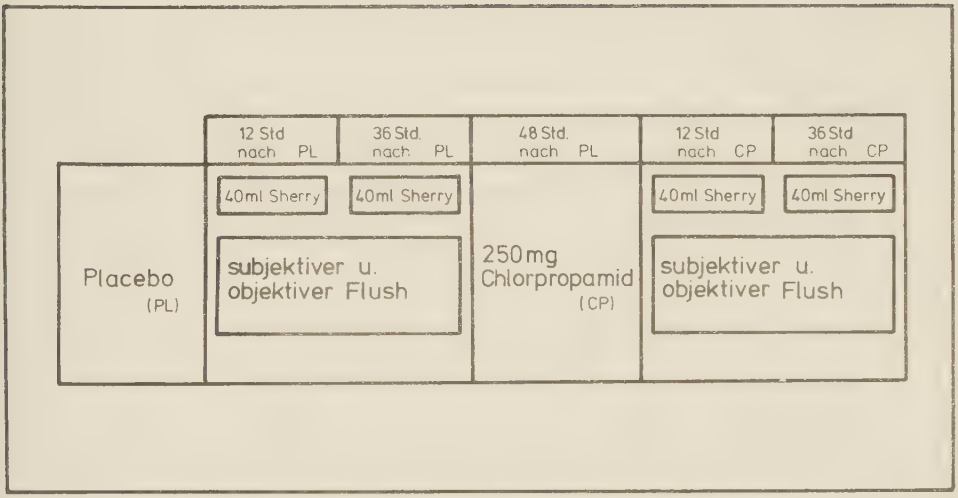

Abb. 5 : Grundschema des Chlorpropamid - Alkohol - Tests nach LESLIE/PYKE (1978).

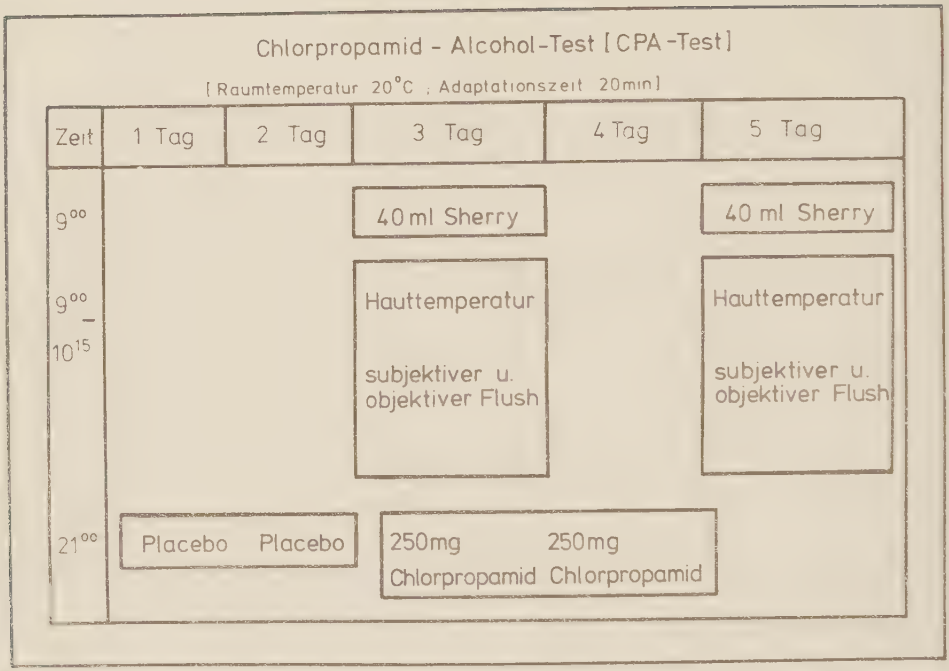

Abb. 6 : Standardisierte Durchführung des Chlorpropamid - Alkohol - Tests im vorliegenden Versuch.

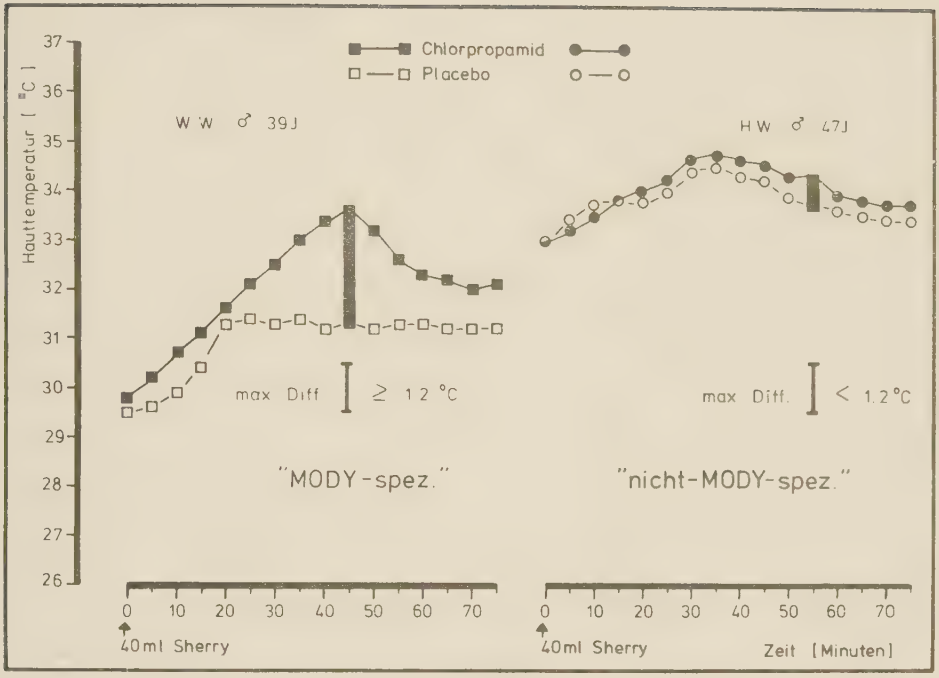

Abb. 7 : Definition einer positiven und negativen CPA - Testreaktion.

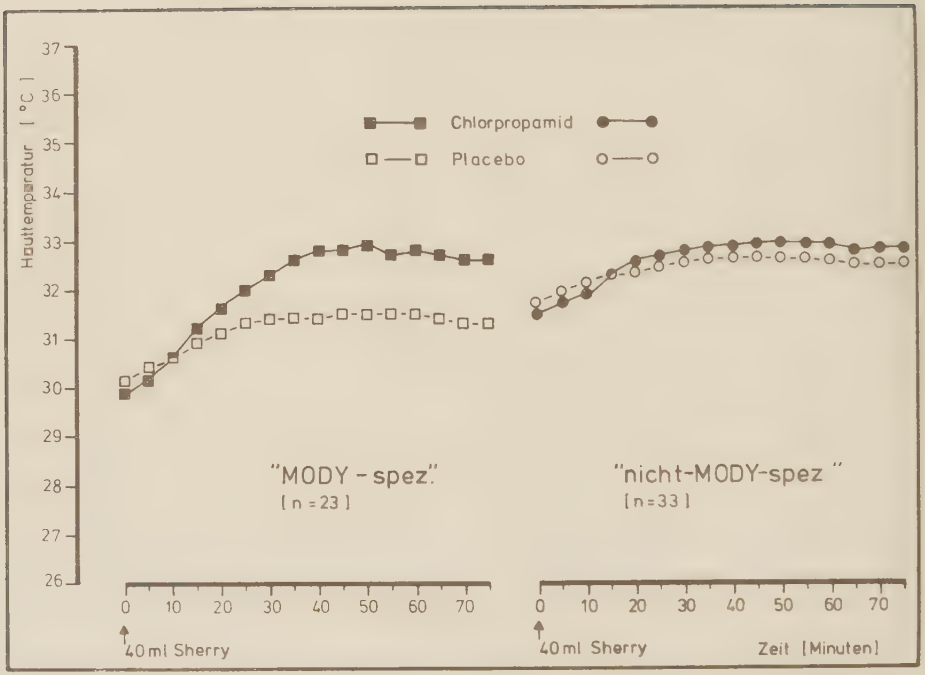

Abb. 8 : Summenkurven (Mittelwerte) der Probanden mit MODY - spezifischer und nicht - MODY - spezifischer Testreaktion.

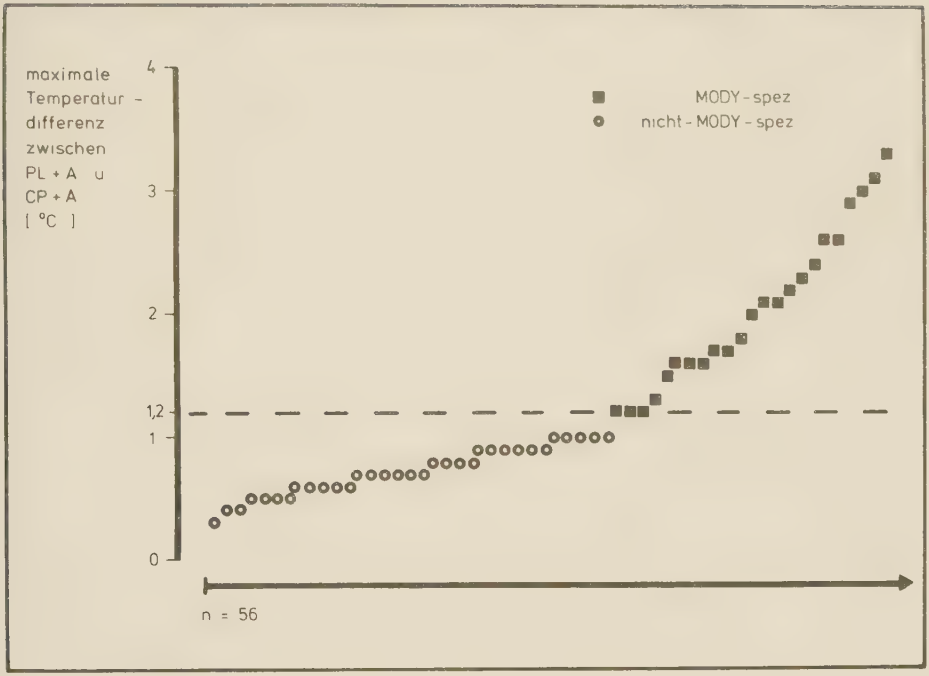

Abb. 9 : Maximale Temperaturdifferenz zwischen Chlorpropamid und Alkohol (CP + A) und Placebo und Alkohol (PL + A). Hautreaktion bei 56 Probanden.

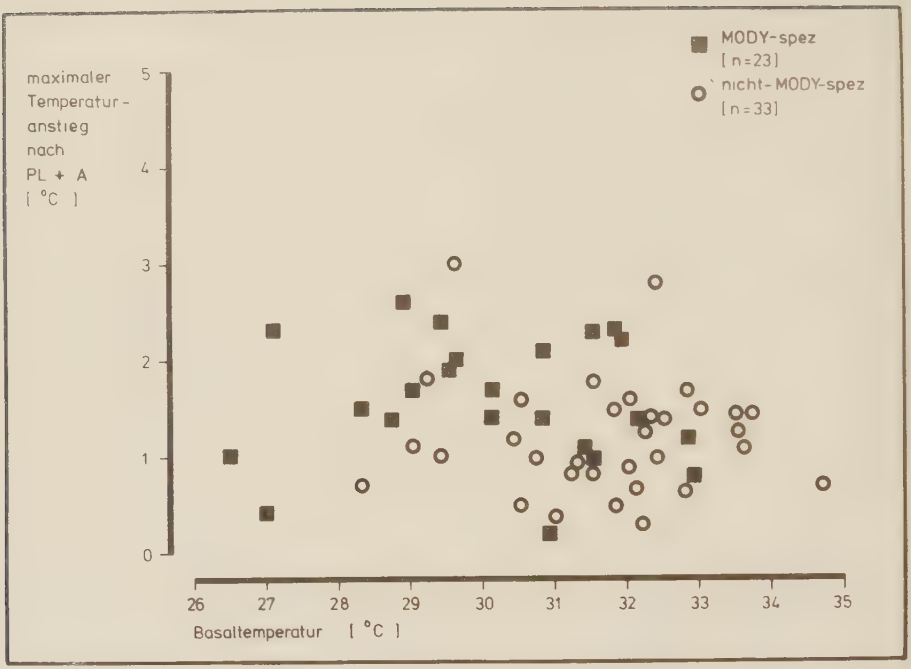

Abb. 10 : Maximaler Temperaturanstieg nach Placebo und Alkohol (PL + A) in Abhängigkeit von der Basaltemperatur bei Probanden mit MODY - spezifischer und nicht - MODY - spezifischer Testreaktion.

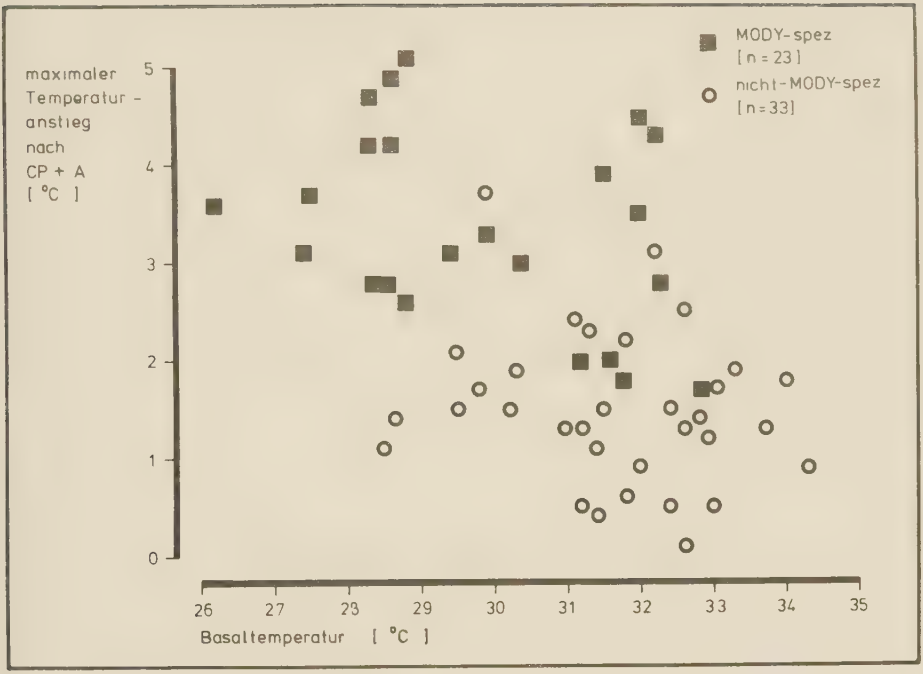

Abb. 11 : Maximaler Temperaturanstieg nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A) in Abhängigkeit von der Basaltemperatur bei Probanden mit MODY - spezifischer und nicht - MODY - spezifischer Testreaktion.

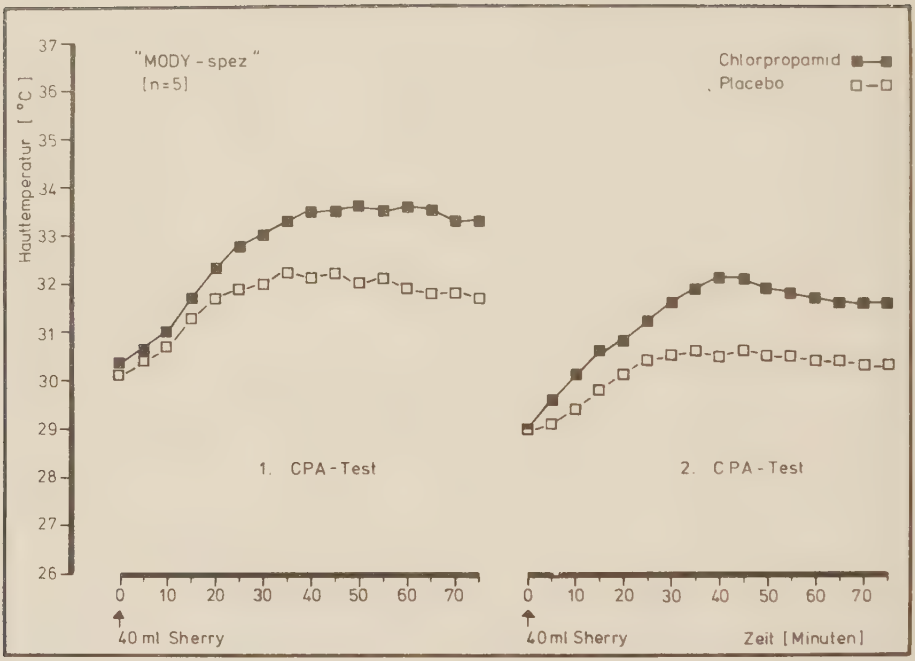

Abb. 12 : Summenkurven (Mittelwerte) des 1. und 2. CPA - Tests bei Probanden mit MODY - spezifischem Testergebnis.

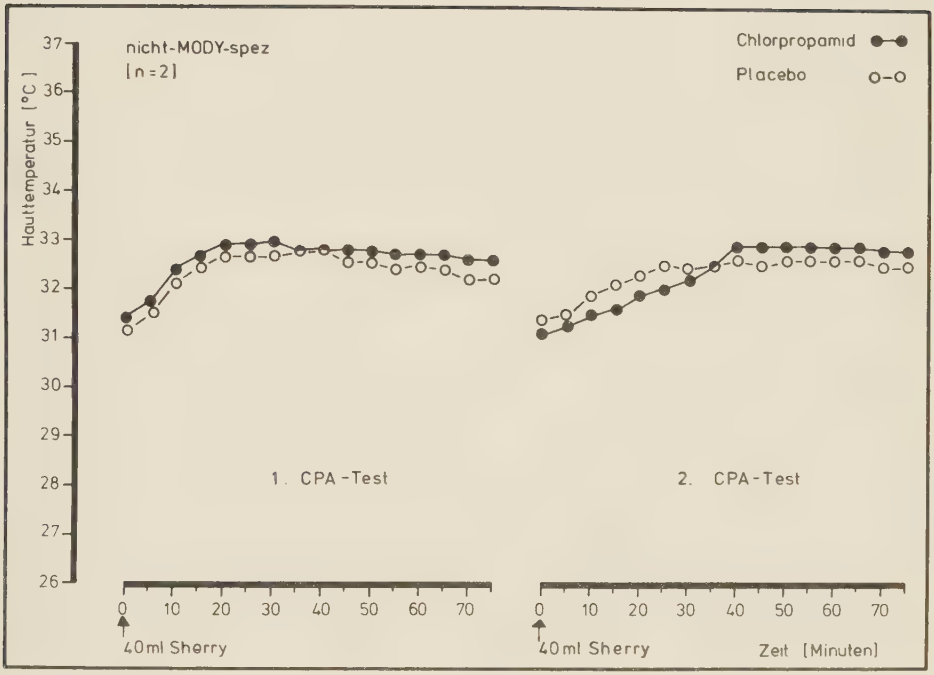

Abb. 13 : Summenkurven (Mittelwerte) des 1. und 2. CPA - Tests bei Probanden mit nicht - MODY - spezifischem Testergebnis.

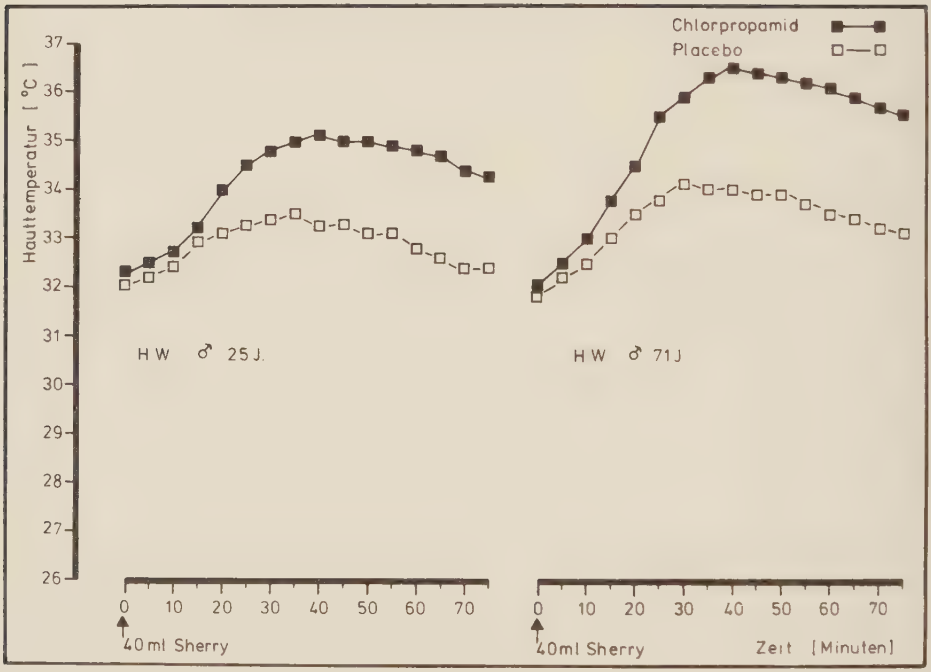

Abb. 14 : Hauttemperatur eines 25-jährigen Patienten mit einem Diabetes mellitus vom MODY - Typ und seines 71-jährigen Vaters mit gestörter Glucosetoleranz nach Placebo und Alkohol (PL + A) und nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A).

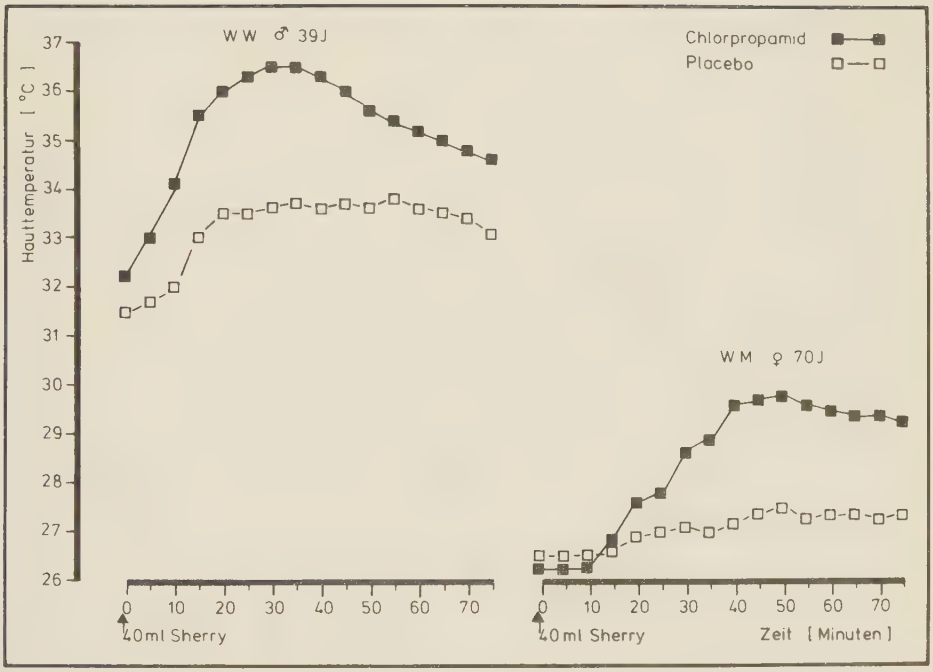

Abb. 15 : Hauttemperatur eines 39-jährigen Patienten mit einem Diabetes mellitus vom MODY - Typ und seiner 70-jährigen stoffwechselgesunden Mutter nach Placebo und Alkohol (PL + A) und nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A).

Abb. 16 - 24 :

Stammbäume der untersuchten Familien von MODY - Diabetikern.

○ → w / nicht - MODY - spez.

□ → m / nicht - MODY - spez.

● → w / MODY - spez.

■ → m / MODY - spez.

◎ → w / nicht getestet

▣ → m / nicht getestet

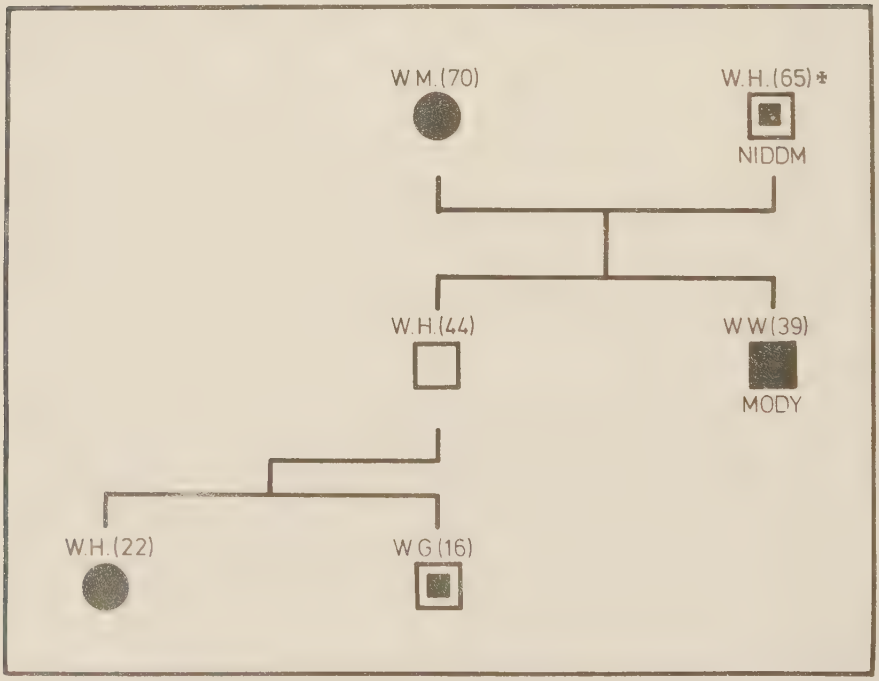

Abb. 16 : Stammbaum Familie W.

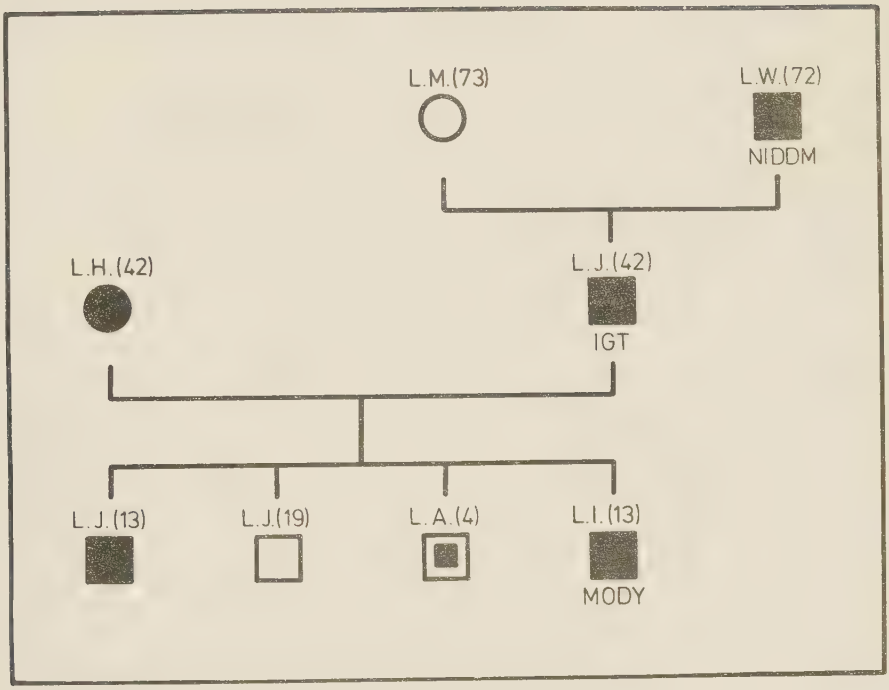

Abb. 17 : Stammbaum Familie L.

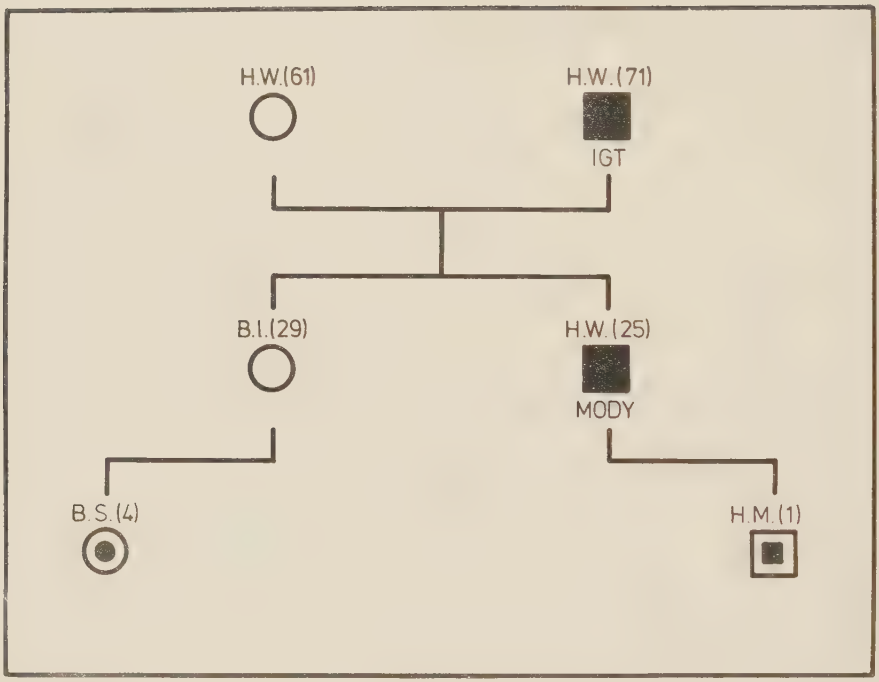

Abb. 18 : Stammbaum Familie H.

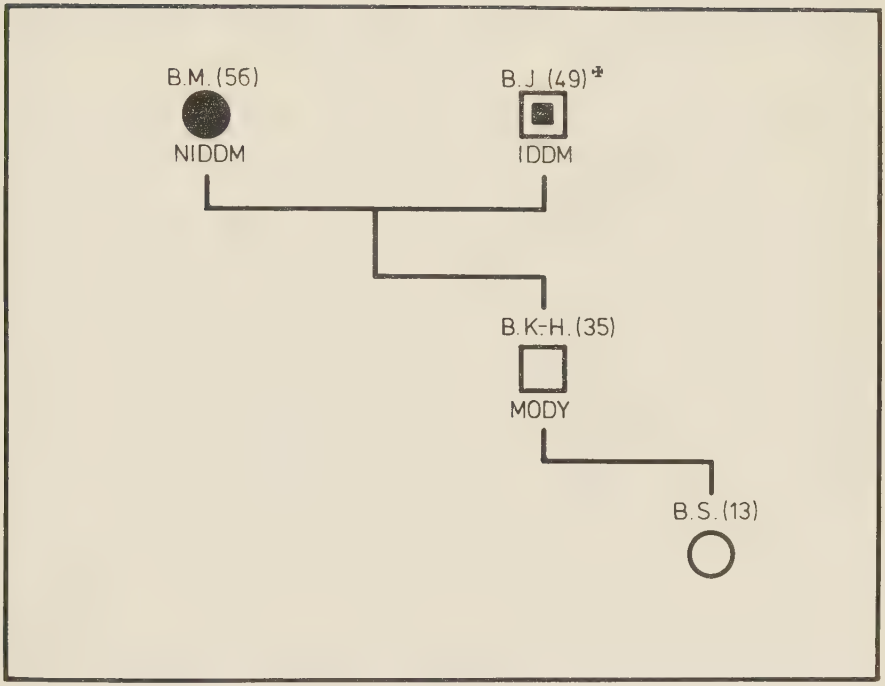

Abb. 19 : Stammbaum Familie B.

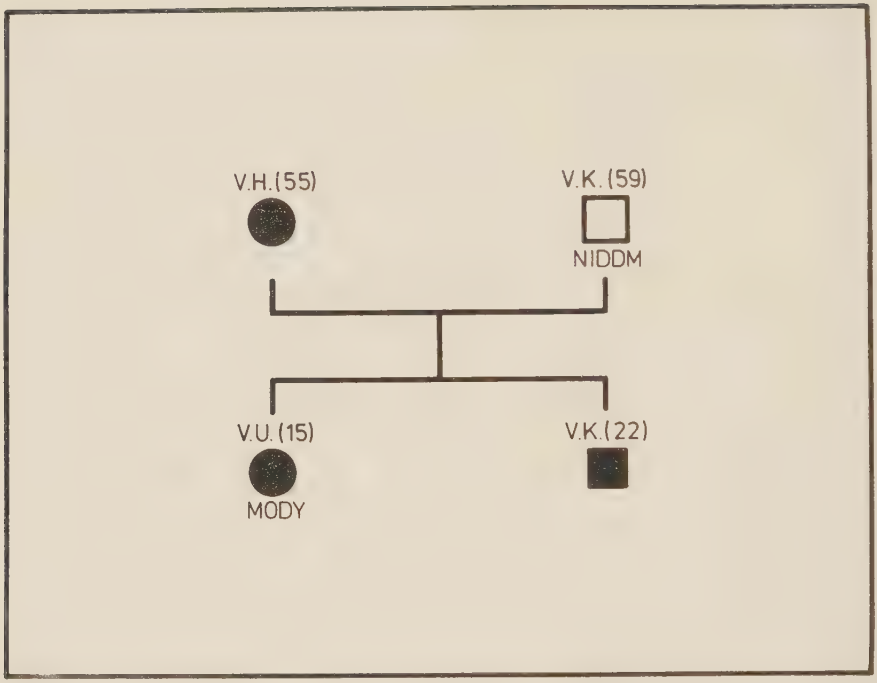

Abb. 20 : Stammbaum Familie V.

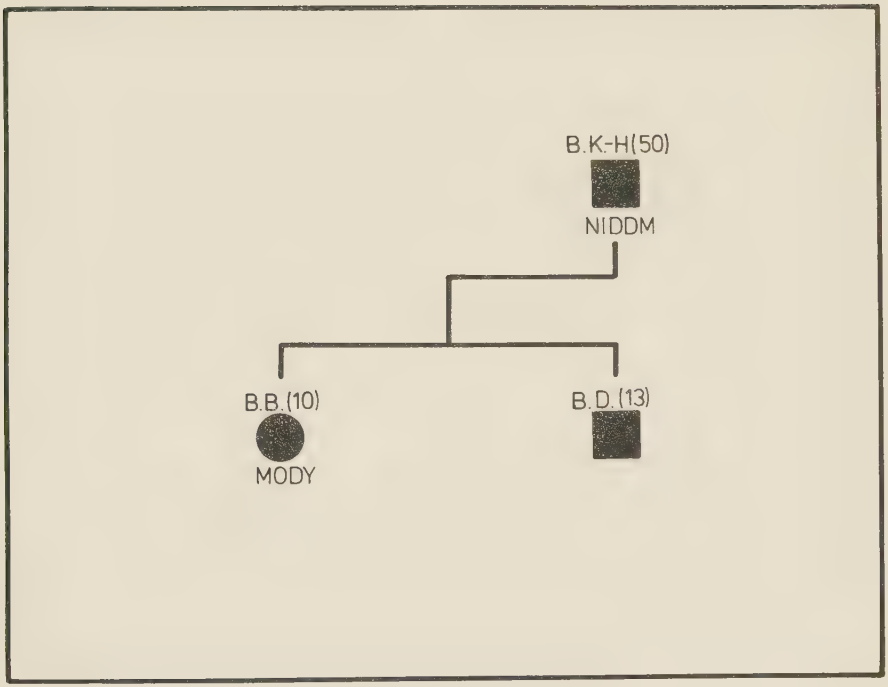

Abb. 21 : Stammbaum Familie B.

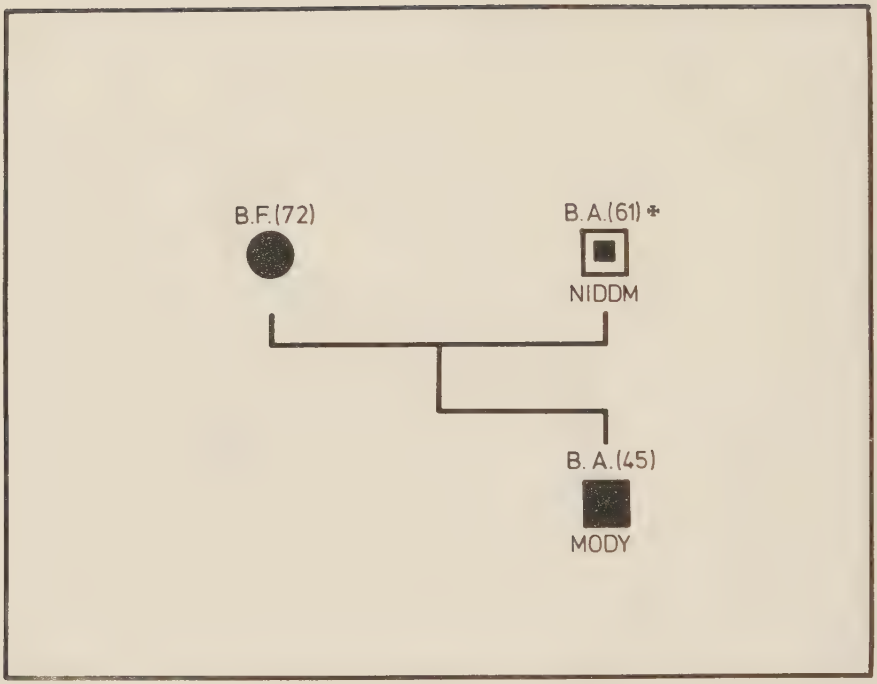

Abb. 22 : Stammbaum Familie B.

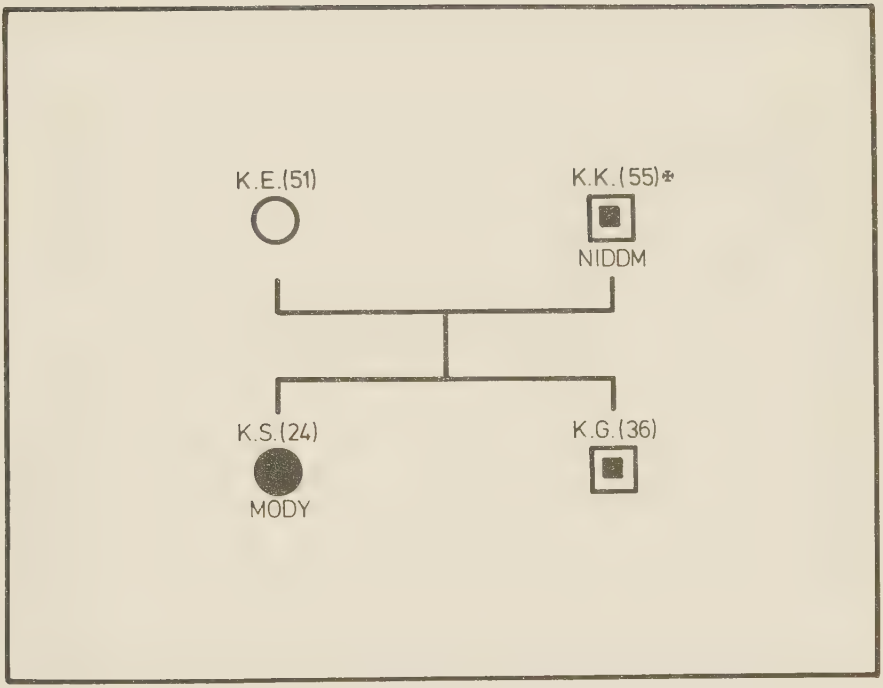

Abb. 23 : Stammbaum Familie K.

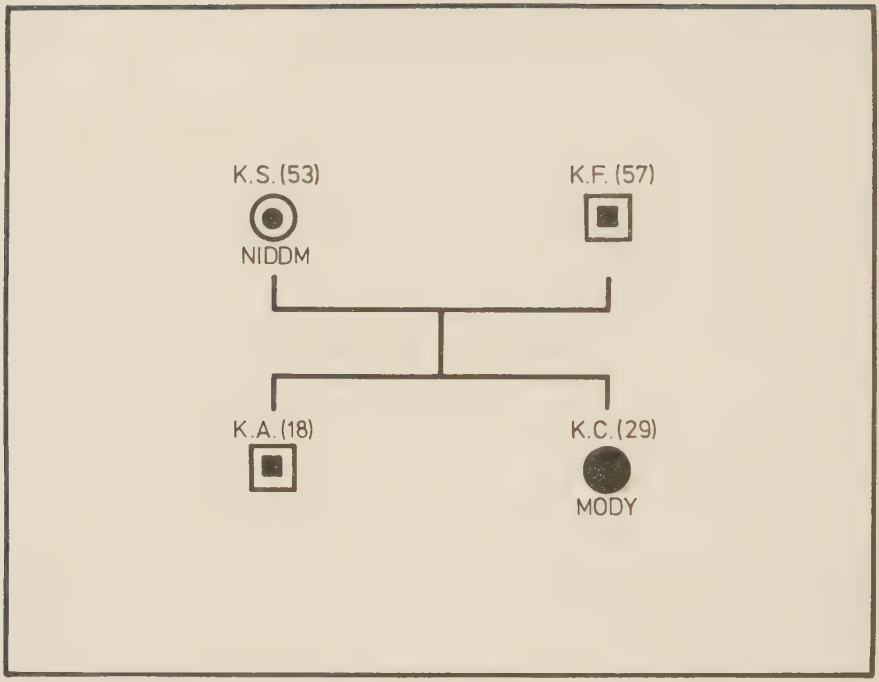

Abb. 24 : Stammbaum Familie K.

Abb. 25 - 38 :

Hauttemperaturkurven der MODY - Diabetiker nach Placebo und Alkohol (PL + A) und nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A).

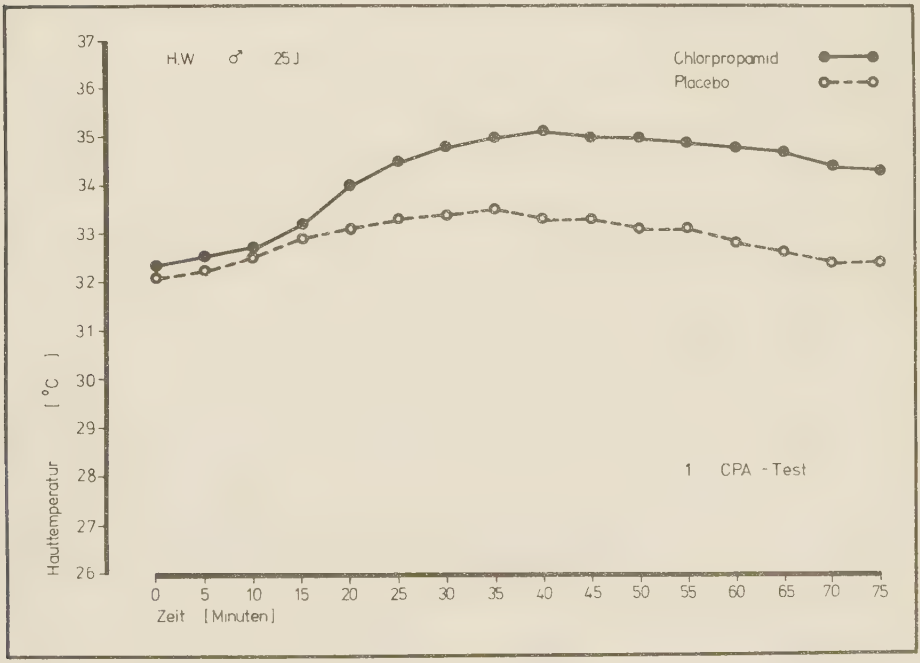

Abb. 25 : 1. CPA - Test H.W. m 25 J.

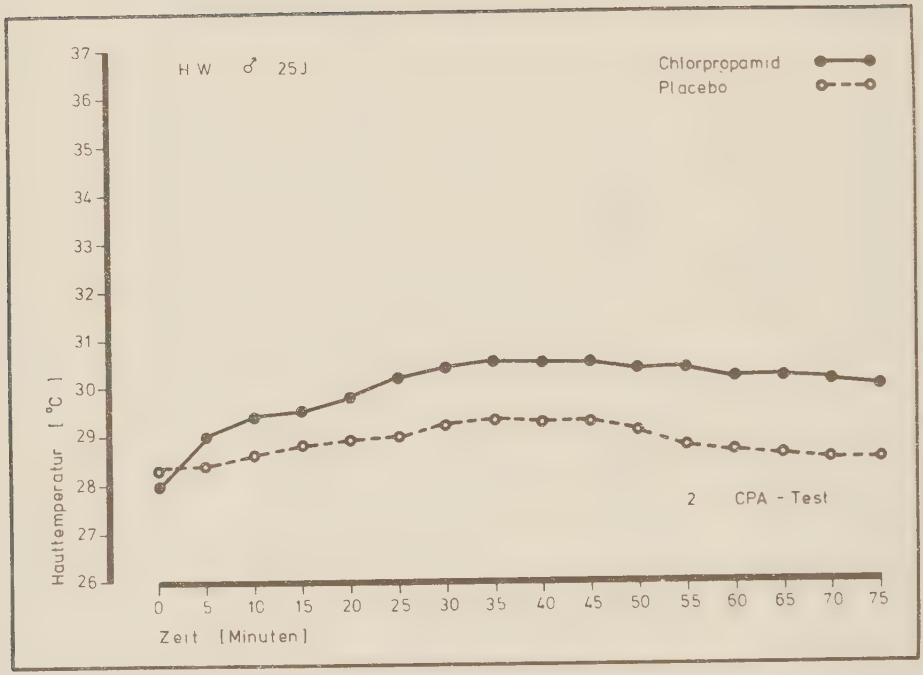

Abb. 26 : Wiederholungstest H.W. m 25 J.

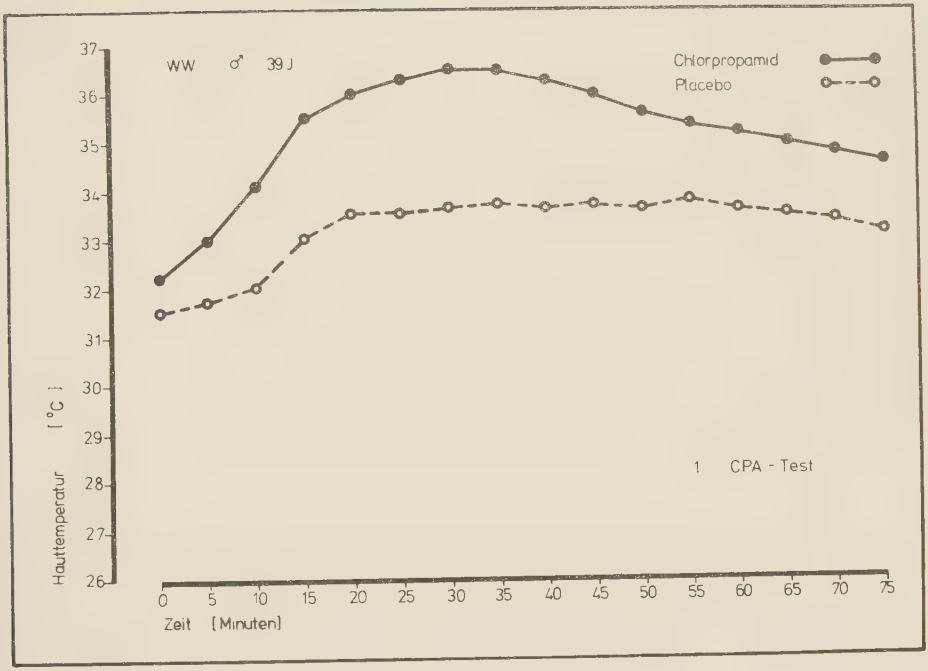

Abb. 27 : 1. CPA - Test W.W. m 39 J.

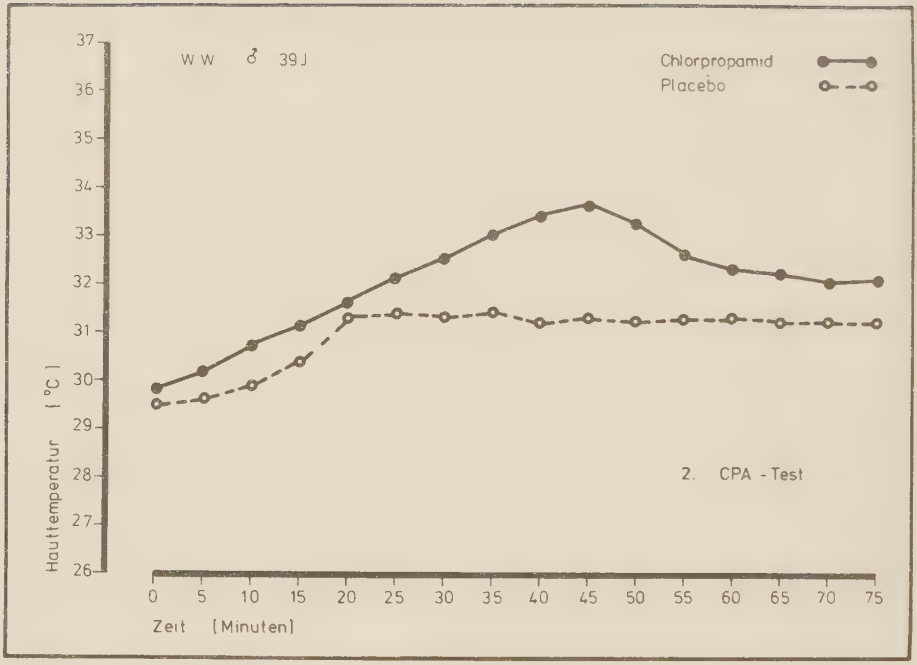

Abb. 28 : Wiederholungstest W.W. m 39 J.

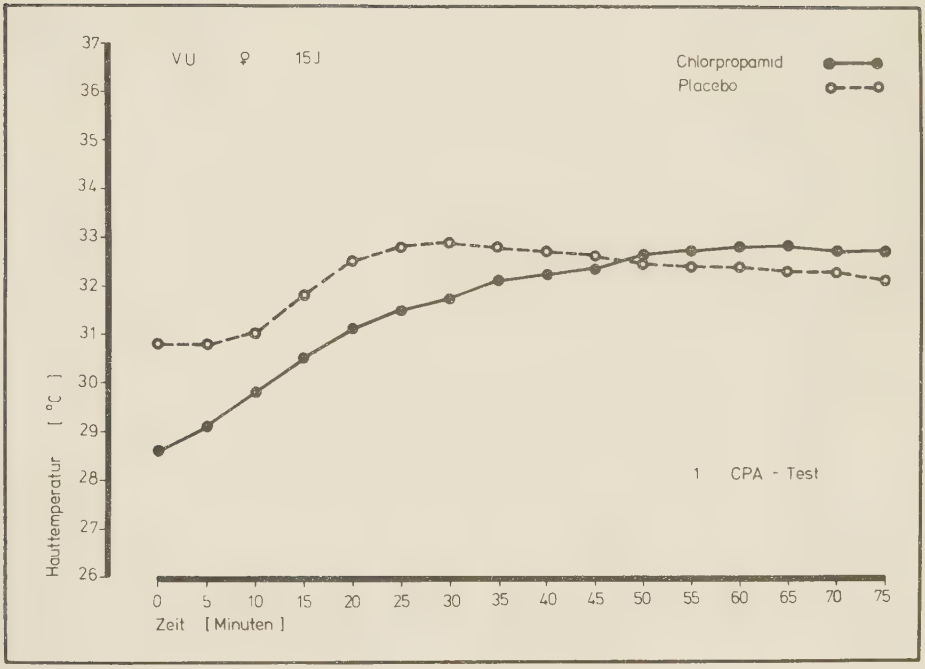

Abb. 29 : 1. CPA - Test V.U. w 15 J.

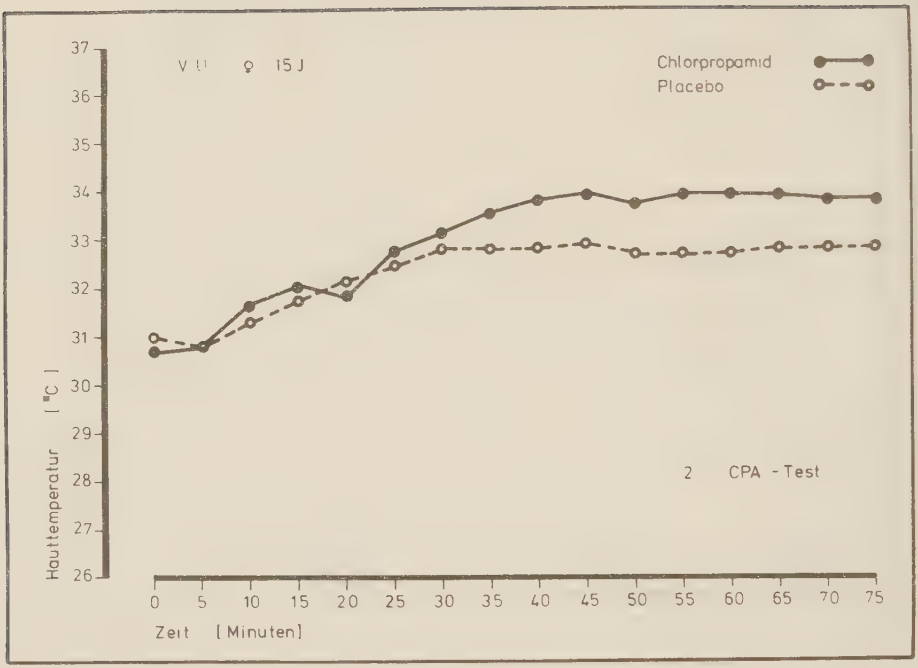

Abb. 30 : Wiederholungstest V.U. w 15 J.

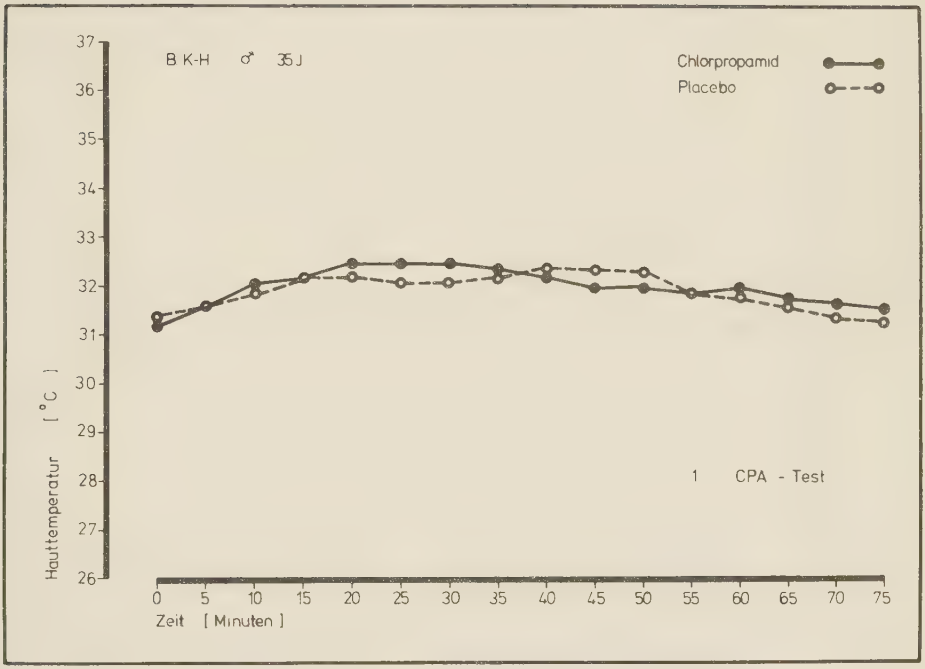

Abb. 31 : 1. CPA - Test B.K.-H. m 35 J.

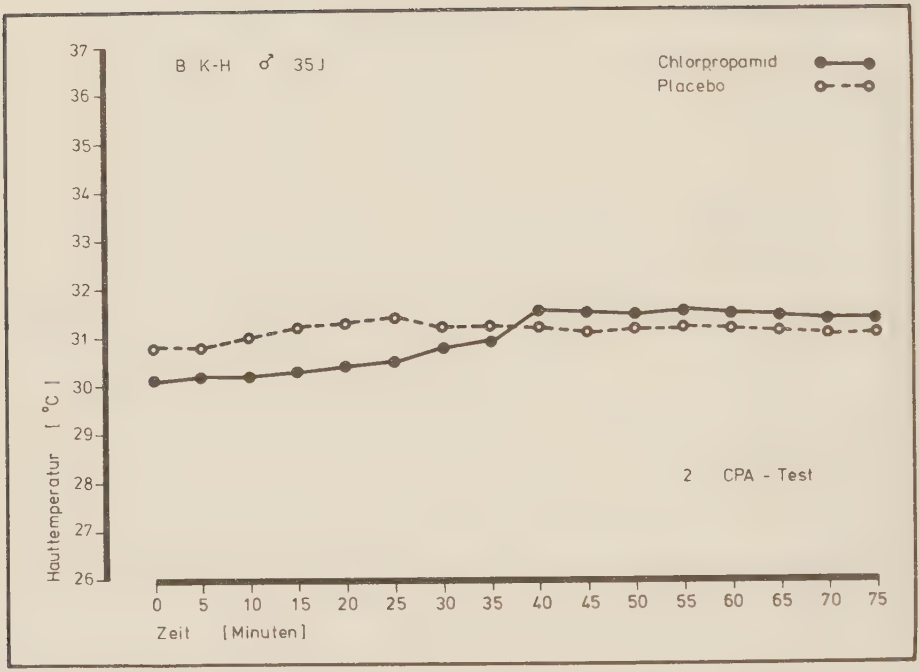

Abb. 32 : Wiederholungstest B.K.-H. m 35 J.

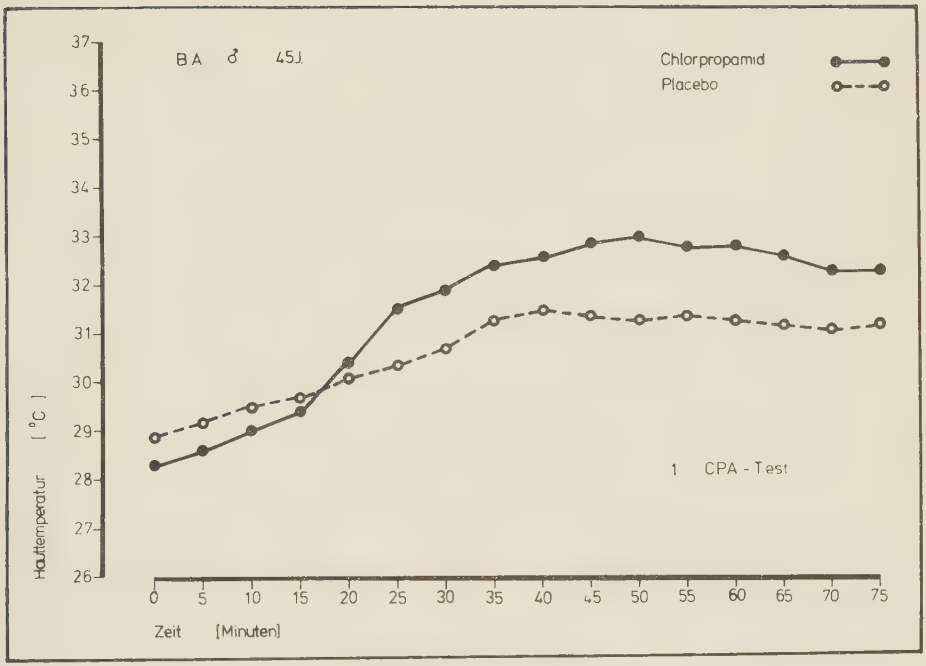

Abb. 33 : 1. CPA - Test B.A. m 45 J.

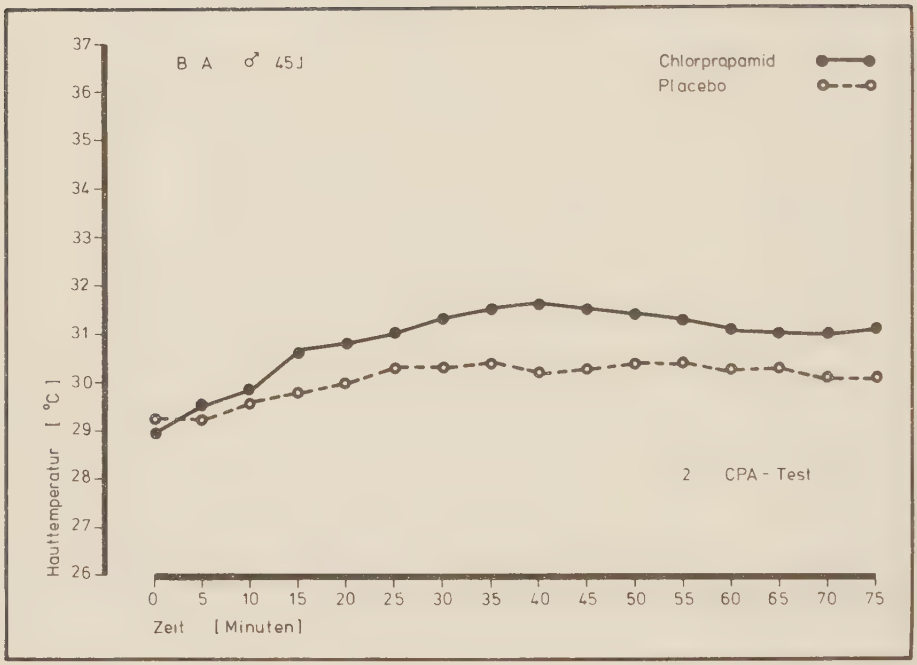

Abb. 34 : Wiederholungstest B.A. m 45 J.

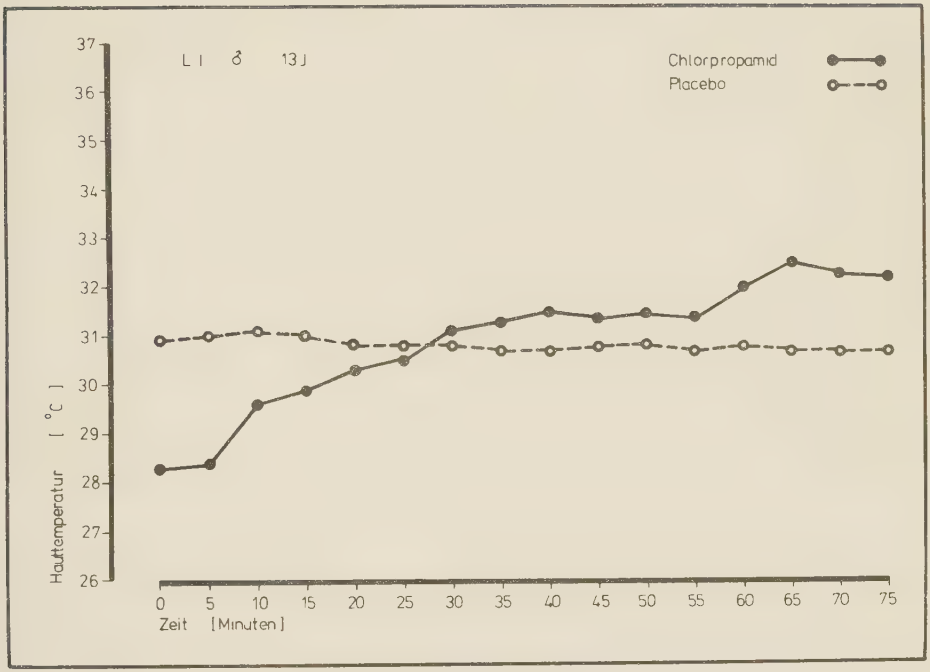

Abb. 35 : CPA - Test L.I. m 13 J.

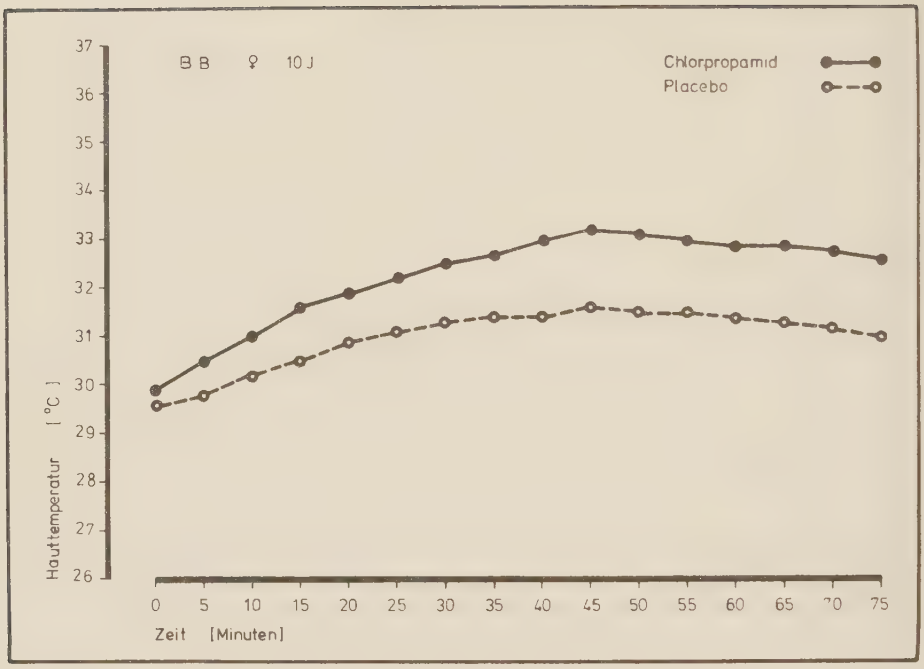

Abb. 36 : CPA - Test B.B. w 10 J.

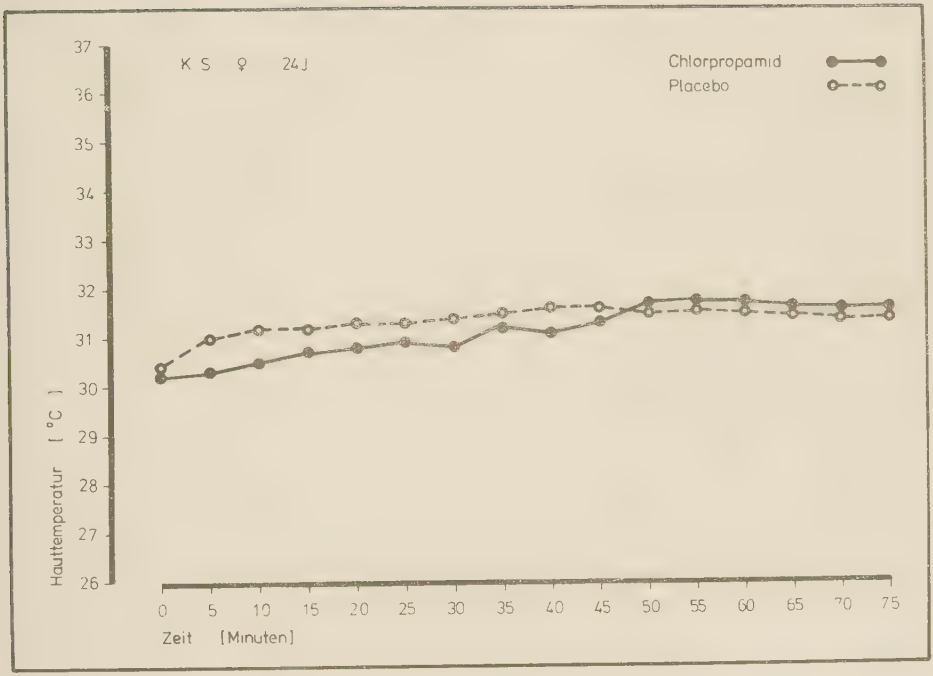

Abb. 37 : CPA - Test K.S. w 24 J.

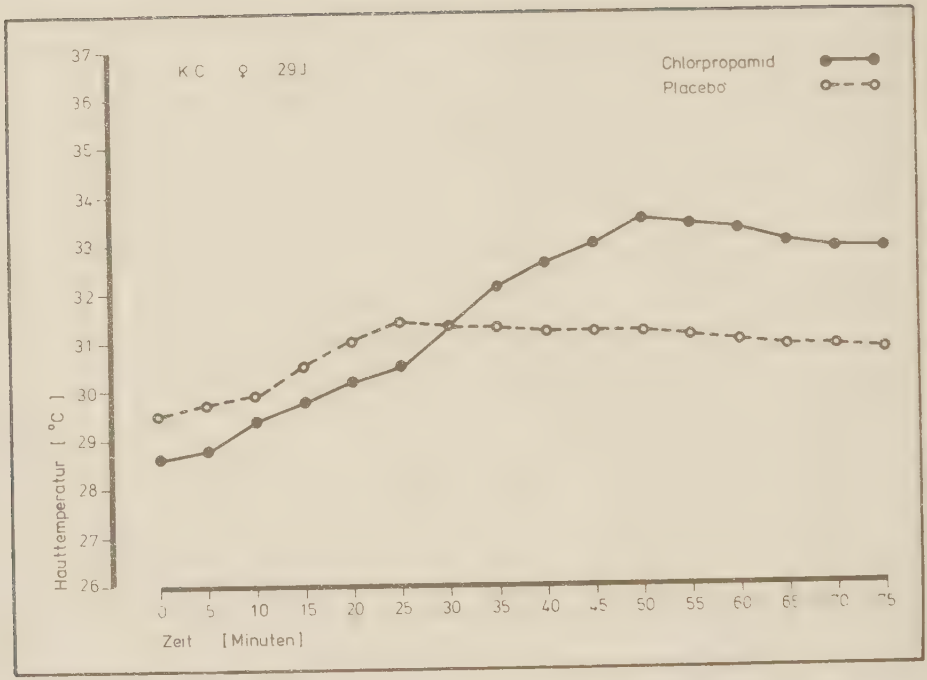

Abb. 38 : CPA - Test K.C. w 29 J.

Abb. 39 - 59 :

Hauttemperaturkurven der Verwandten 1. Grades von MODY - Diabetikern nach Placebo und Alkohol (PL + A) und nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A).

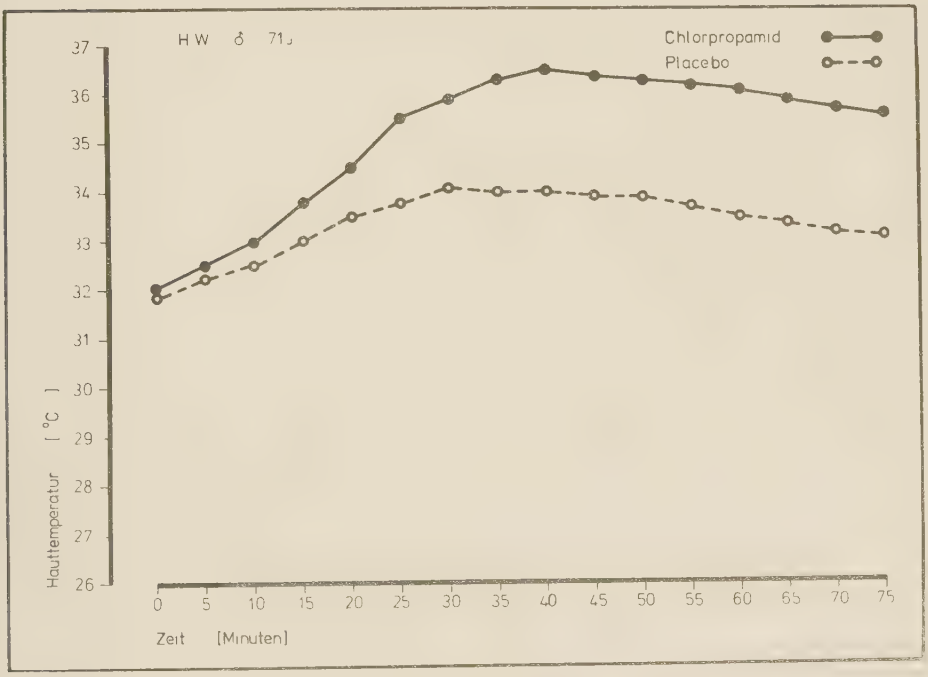

Abb. 39 : CPA - Test H.W. m 71 J.

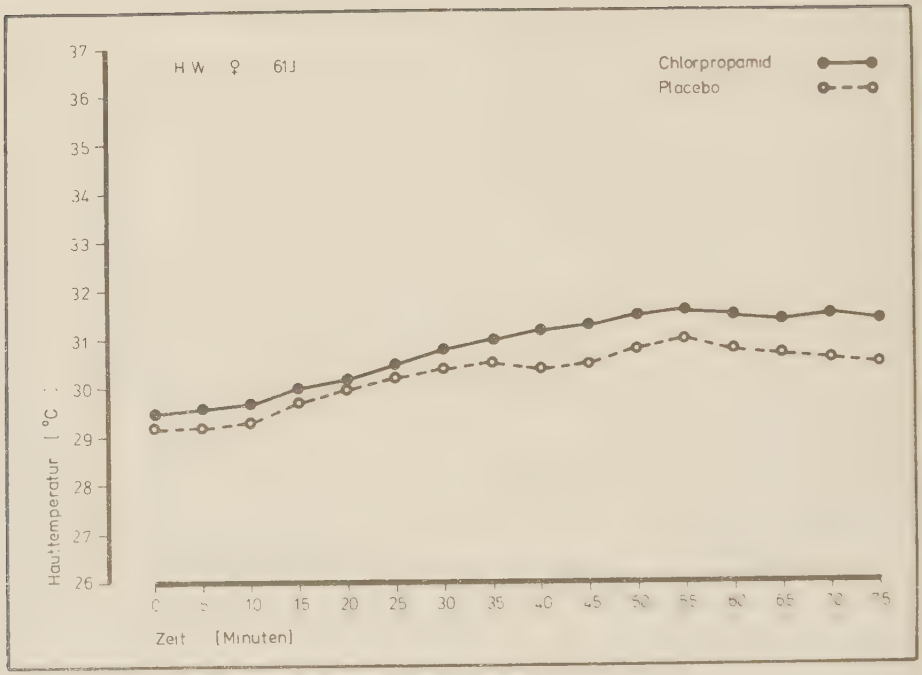

Abb. 40 : CPA - Test H.W. w 61 J.

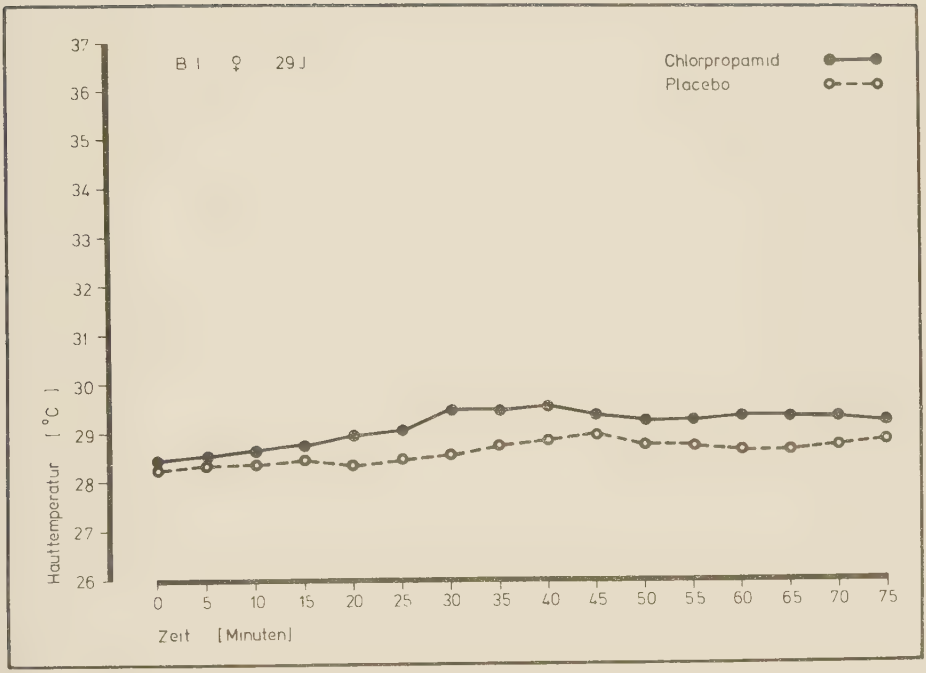

Abb. 41 : CPA - Test B.I. w 29 J.

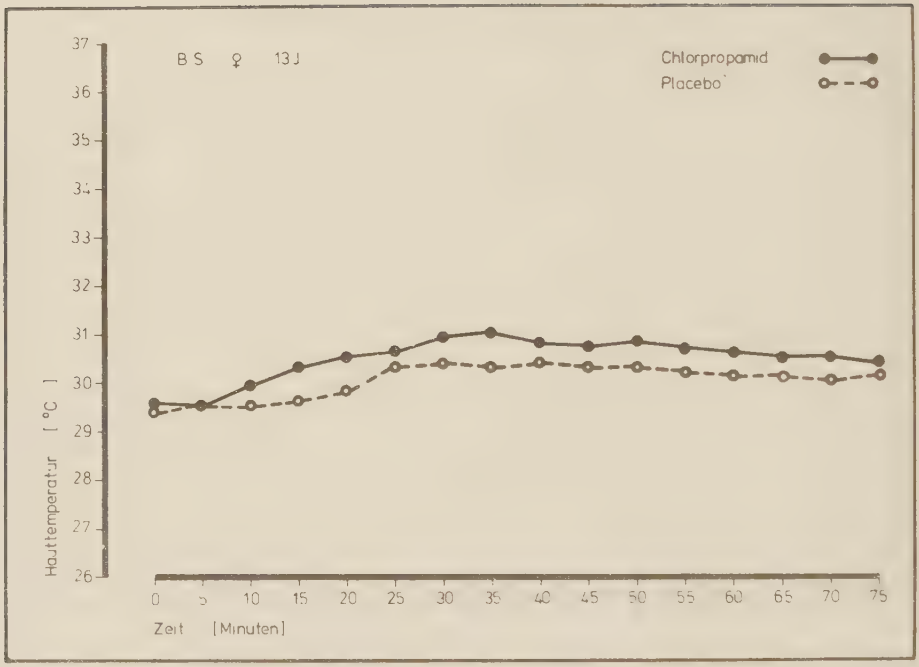

Abb. 42 : CPA - Test B.S. w 13 J.

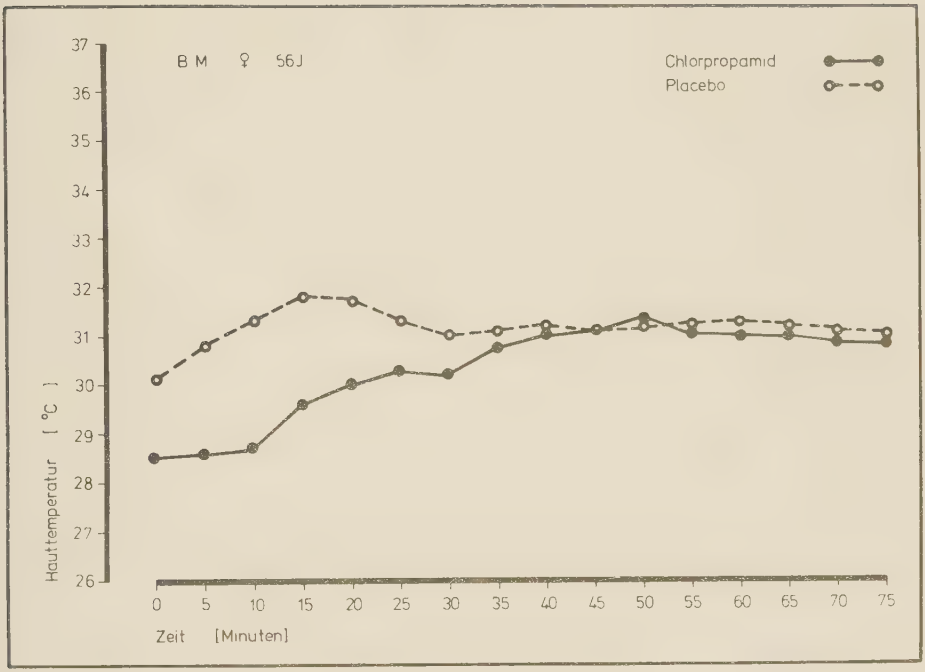

Abb. 43 : CPA - Test B.M. w 56 J.

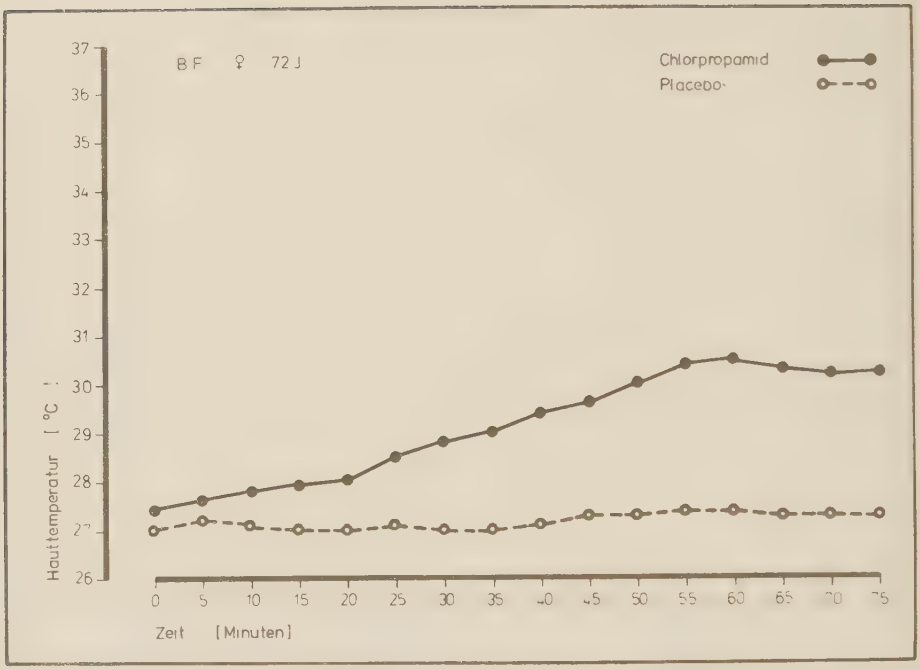

Abb. 44 : CPA - Test B.F. w 72 J.

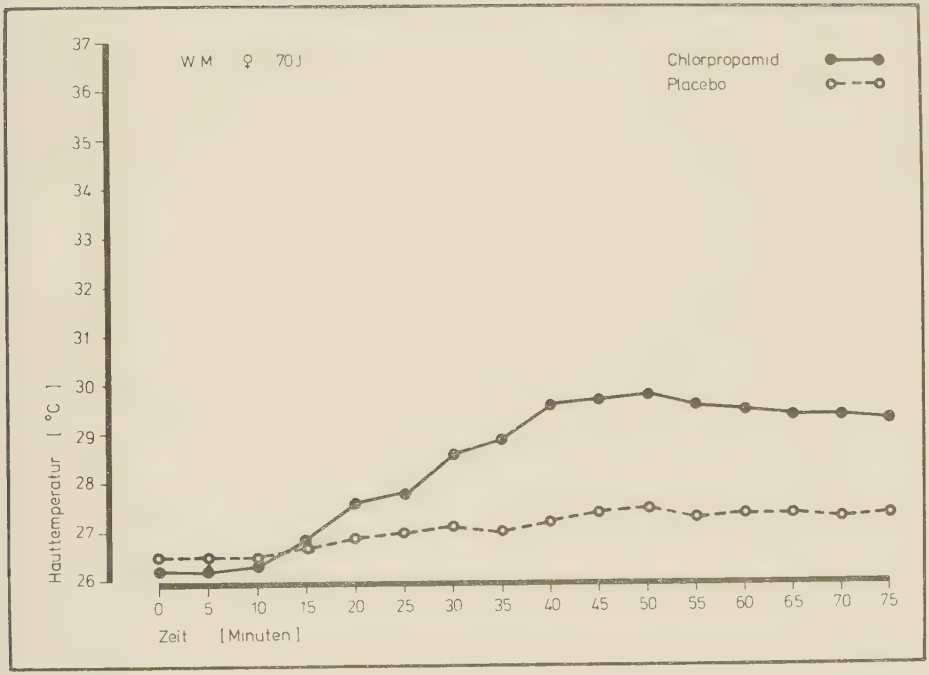

Abb. 45 : CPA - Test W.M. w 70 J.

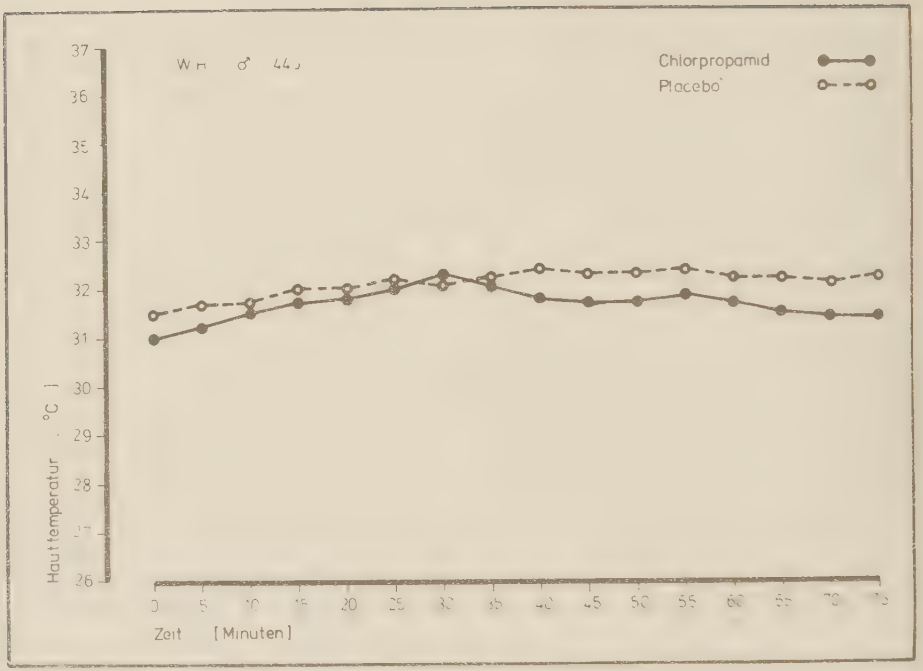

Abb. 46 : CPA - Test W.H. m 44 J.

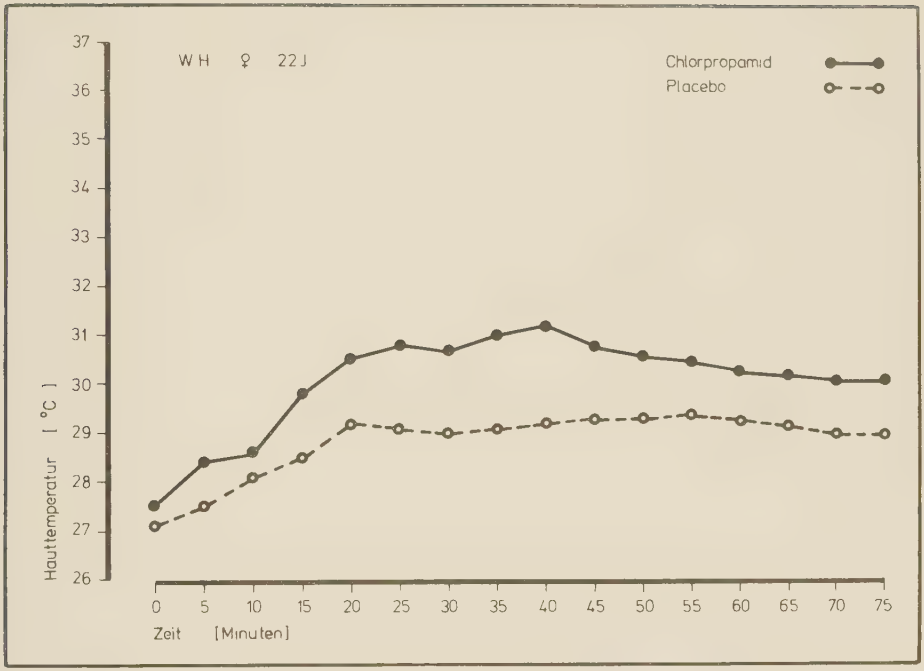

Abb. 47 : CPA - Test W.H. w 22 J.

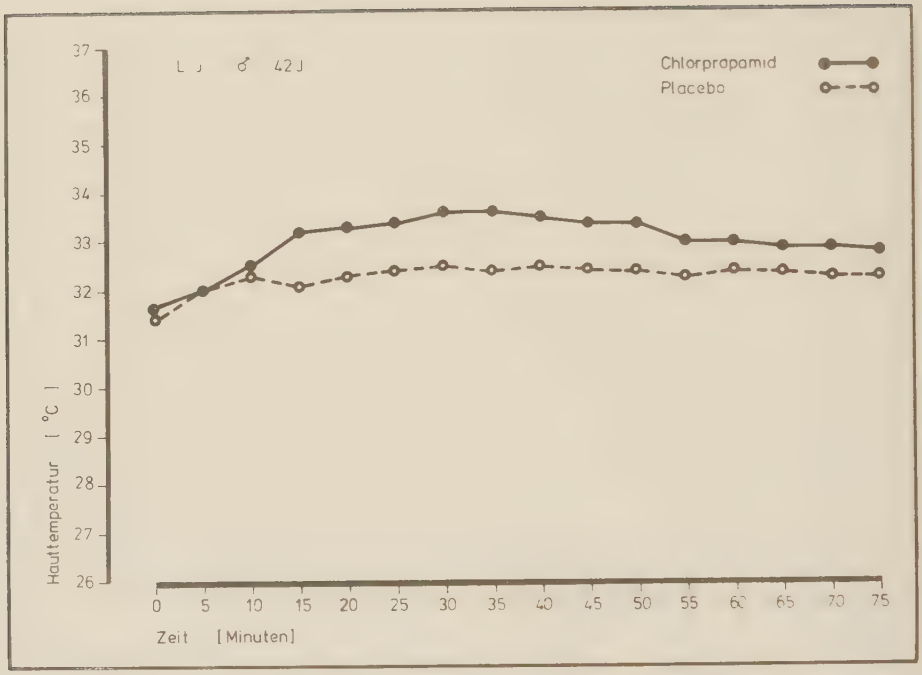

Abb. 48 : CPA - Test L.J. m 42 J.

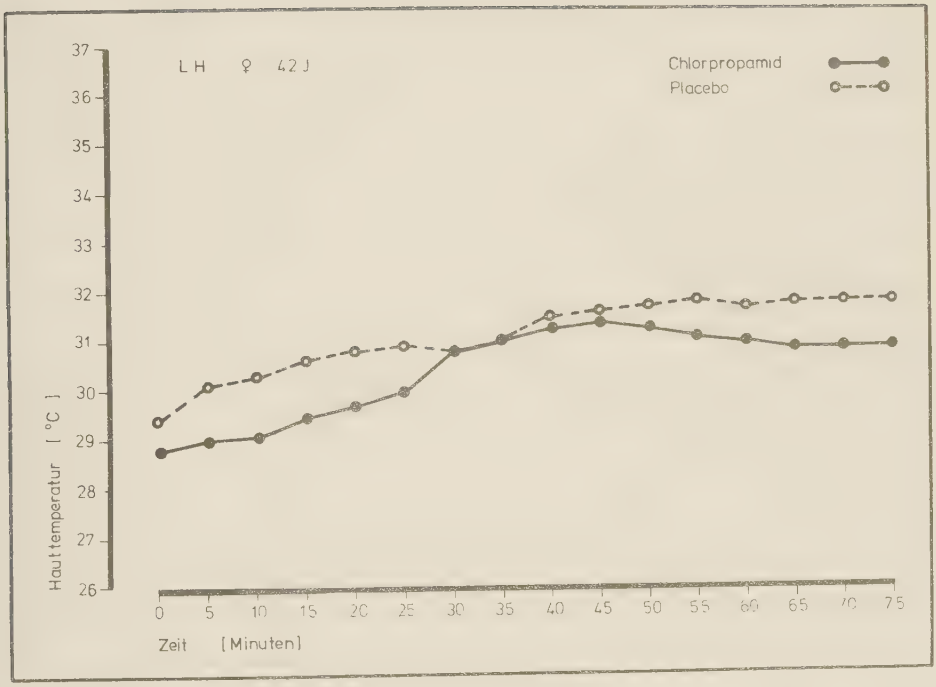

Abb. 49 : CPA - Test L.H. w 42 J.

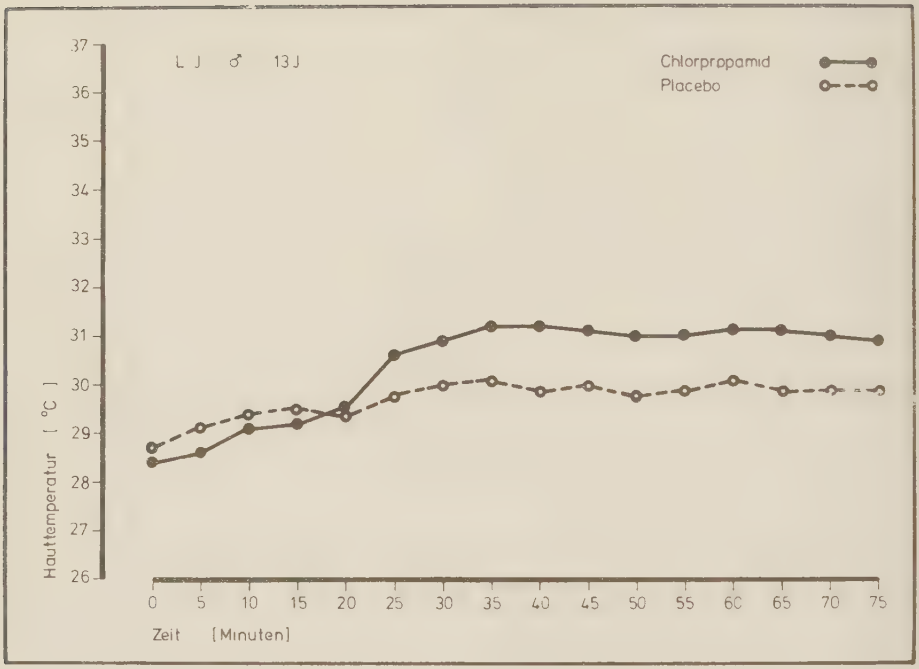

Abb. 50 : CPA - Test L.J. m 13 J.

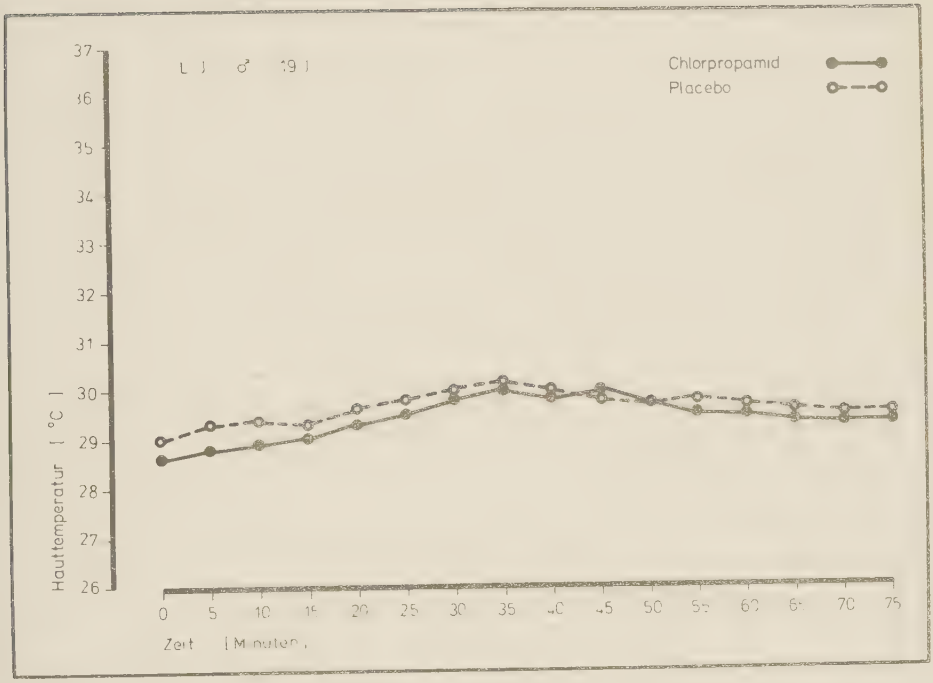

Abb. 51 : CPA - Test L.J. m 19 J.

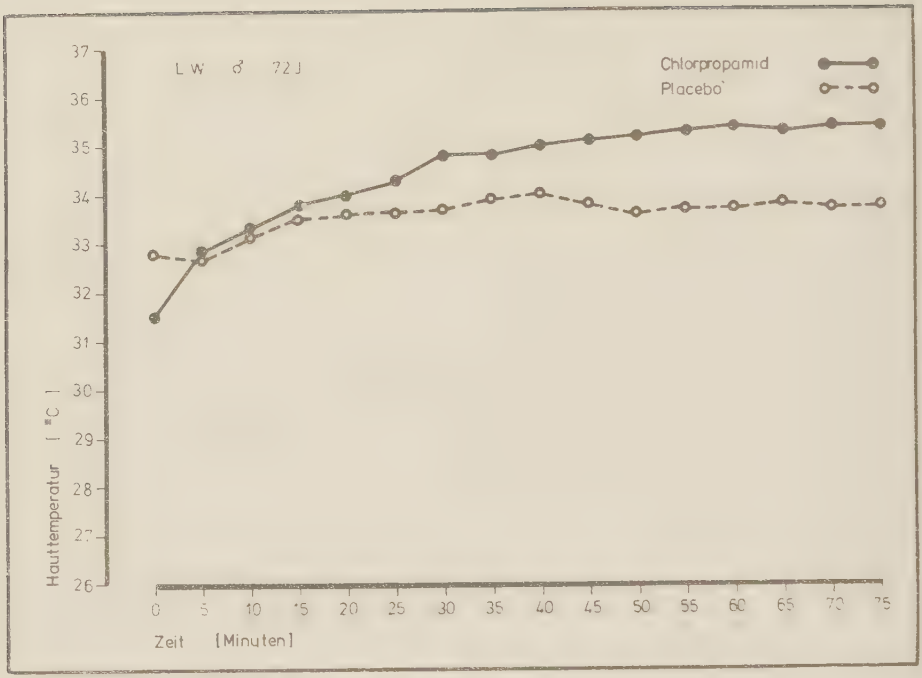

Abb. 52 : CPA - Test L.W. m 72 J.

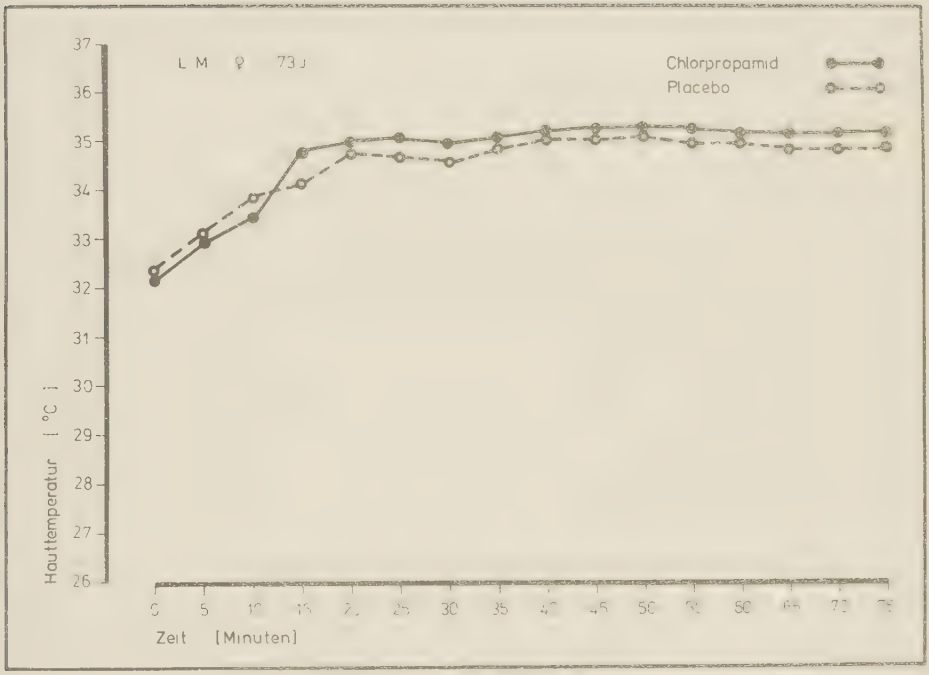

Abb. 53 : CPA - Test L.M. w 73 J.

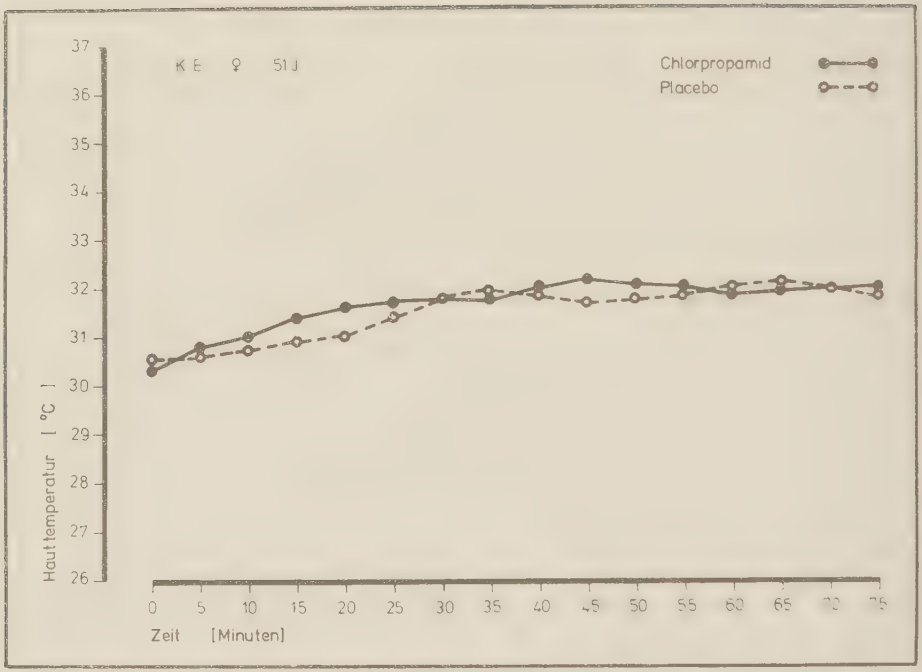

Abb. 54 : CPA - Test K.E. w 51 J.

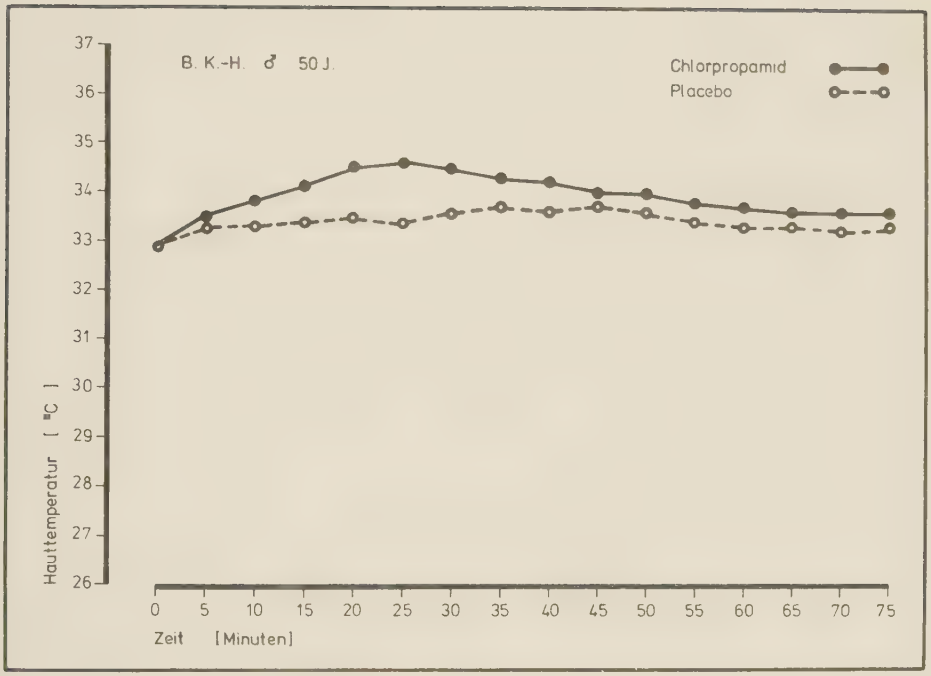

Abb. 55 : CPA - Test B.K.-H. m 50 J.

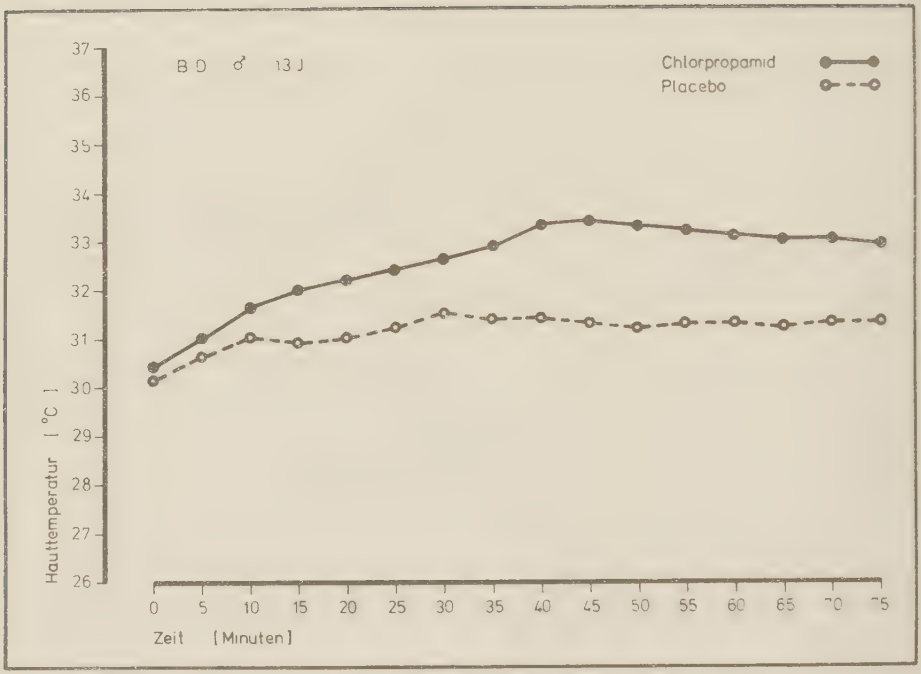

Abb. 56 : CPA - Test B.D. m 13 J.

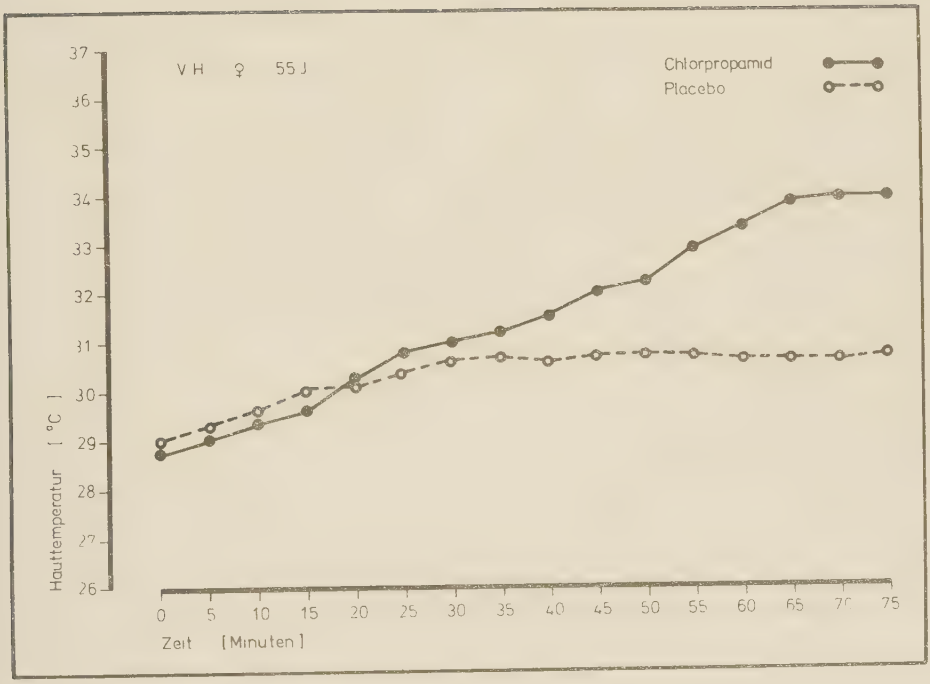

Abb. 57 : CPA - Test V.H. w 55 J.

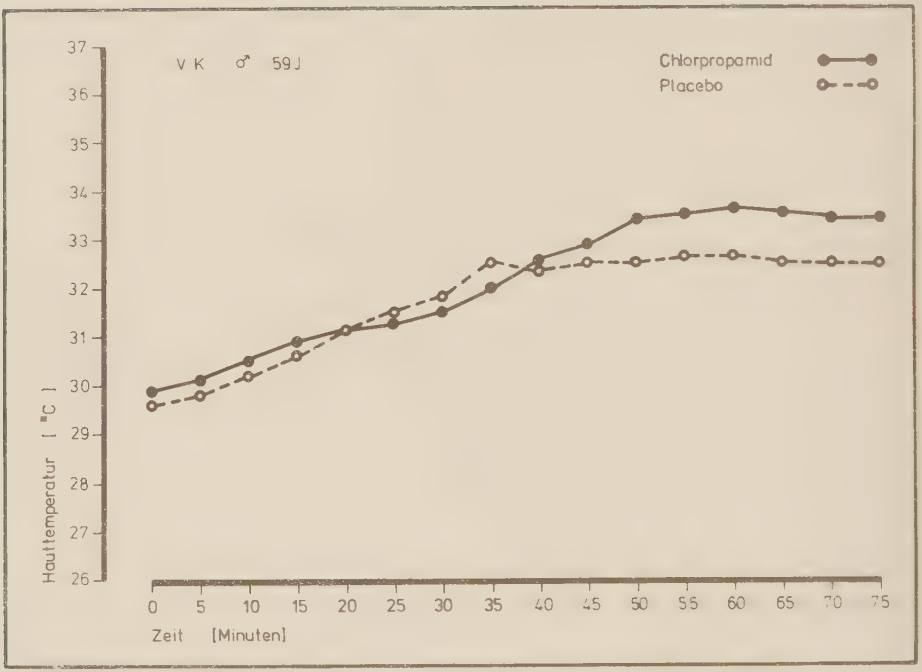

Abb. 58 : CPA - Test V.K. m 59 J.

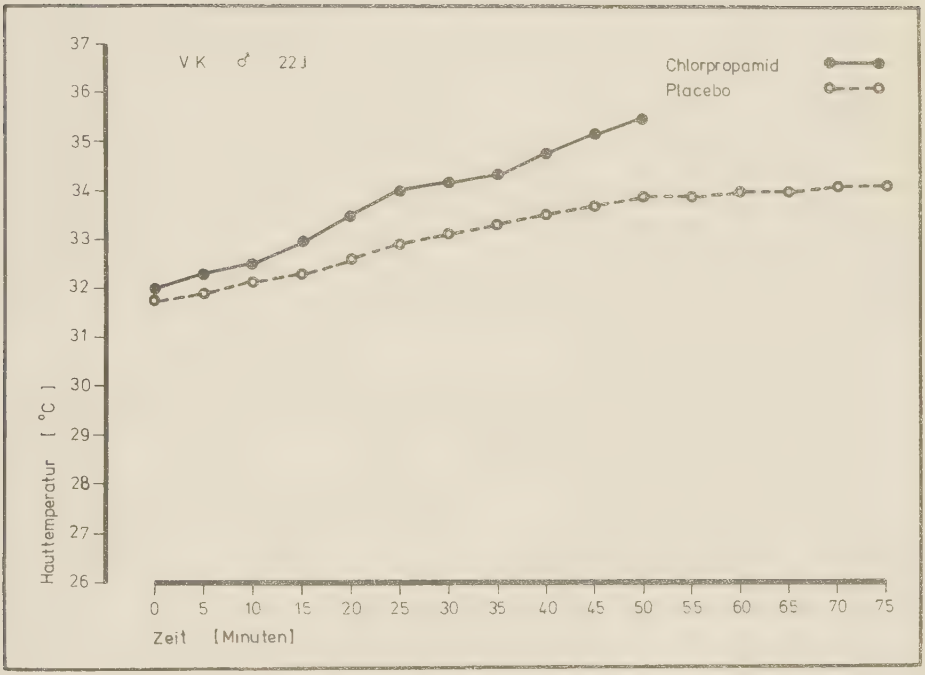

Abb. 59 : CPA - Test V.K. m 22 J.

Abb. 60 - 65 :

Hauttemperaturkurven der Patienten mit nicht - insulinbedürftigem Diabetes mellitus (Typ-II-Diabetiker) nach Placebo und Alkohol (PL + A) und nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A).

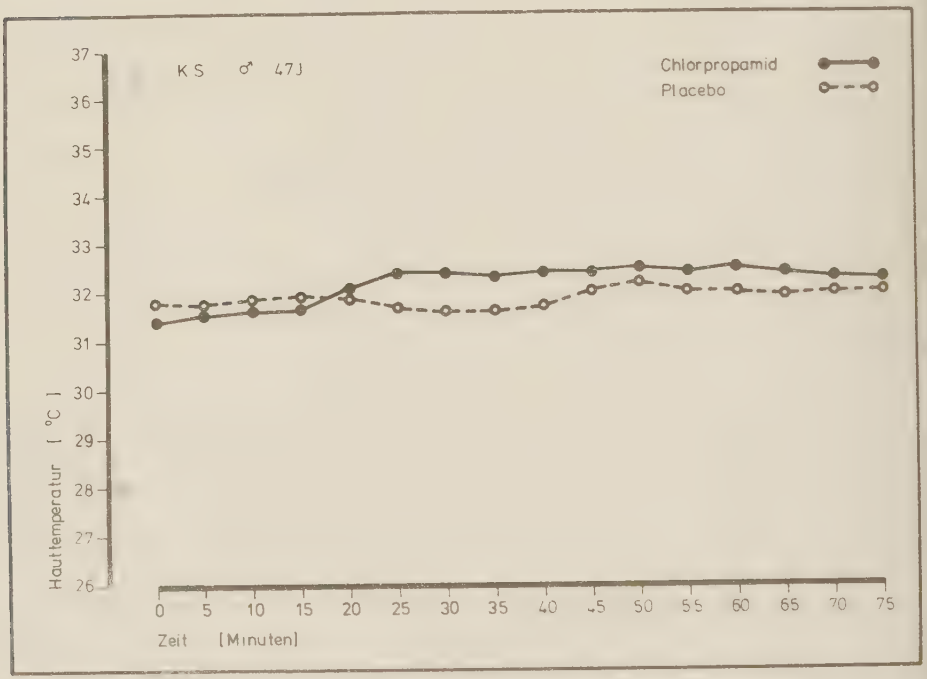

Abb. 60 : CPA - Test K.S. m 47 J.

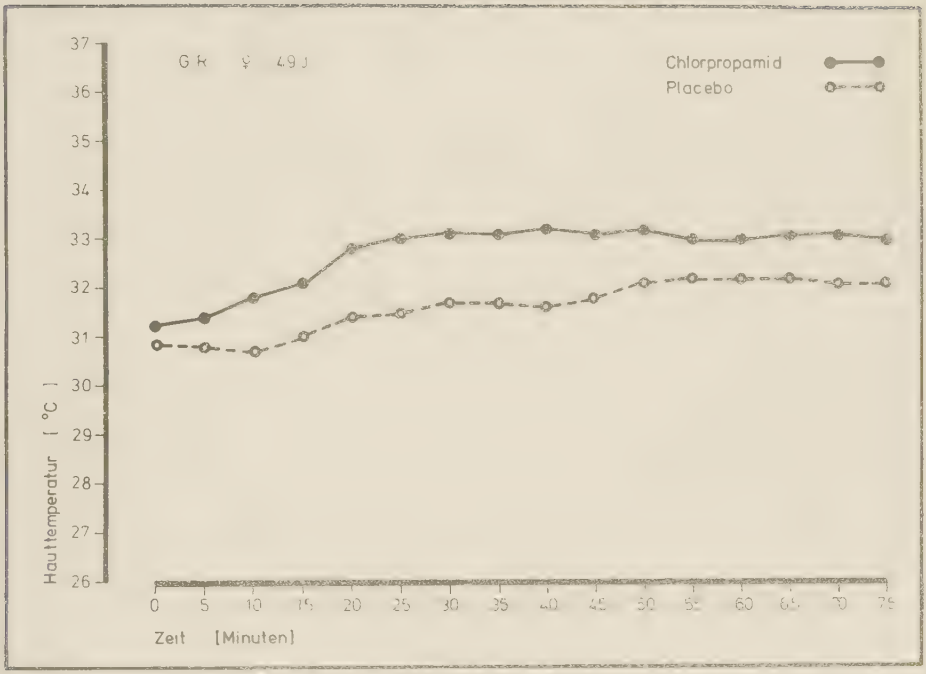

Abb. 61 : CPA - Test G.R. w 49 J.

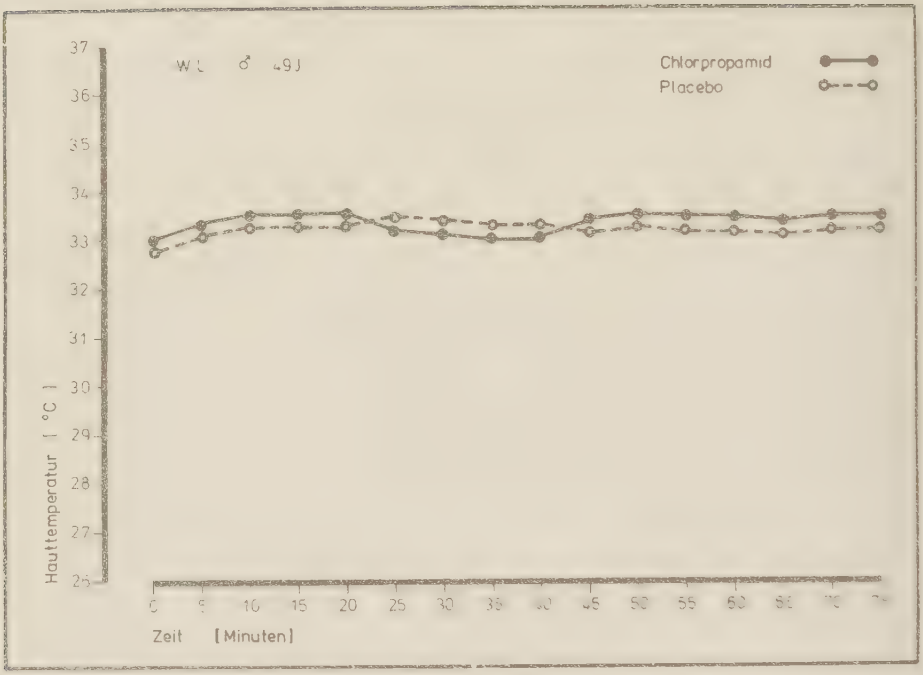

Abb. 62 : CPA - Test W.L. m 49 J.

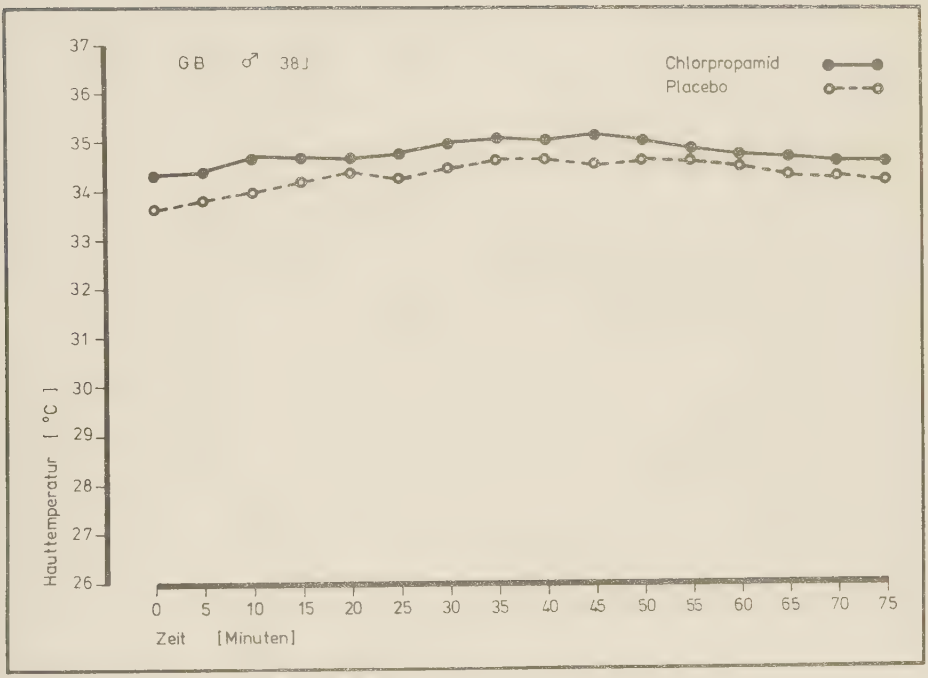

Abb. 63 : CPA - Test G.B. m 38 J.

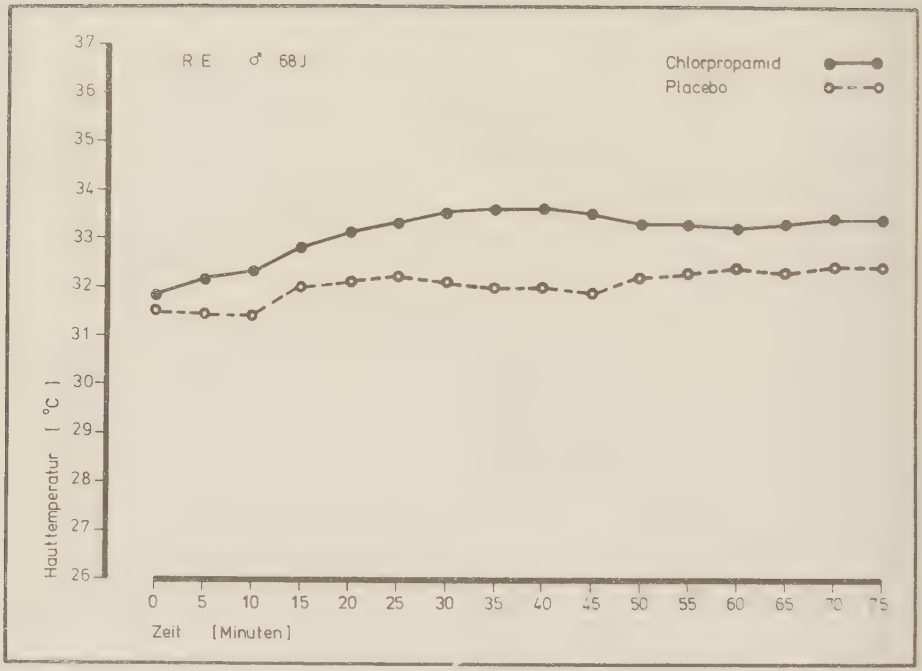

Abb. 64 : CPA - Test R.E. m 68 J.

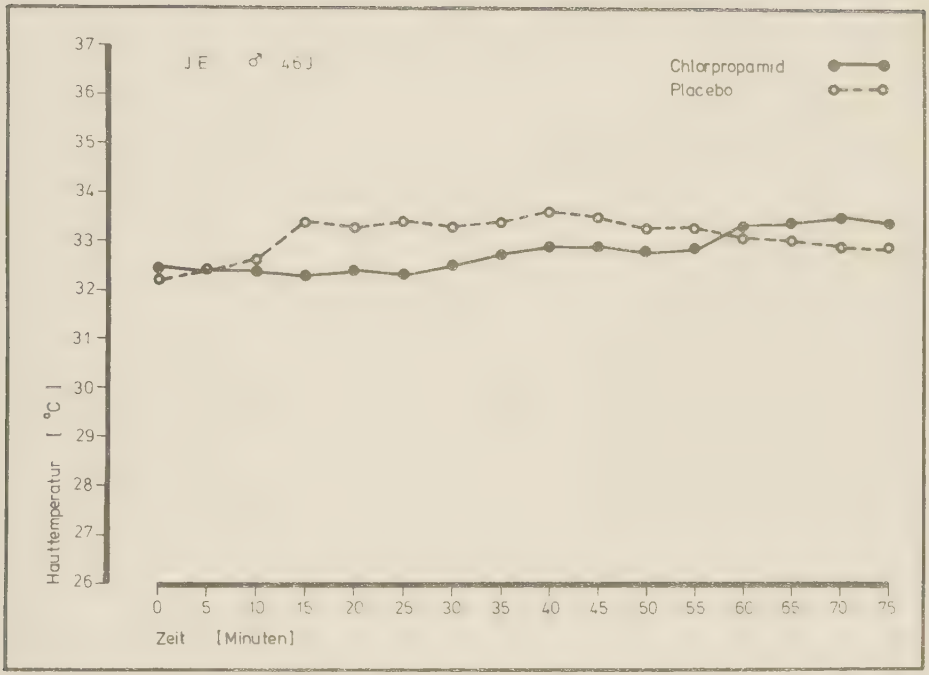

Abb. 65 : CPA - Test J.E. m 46 J.

Abb. 66 - 74 :

Hauttemperaturkurven der Patienten mit insulinbedürftigem Diabetes mellitus (Typ-I-Diabetiker) nach Placebo und Alkohol (PL + A) und nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A).

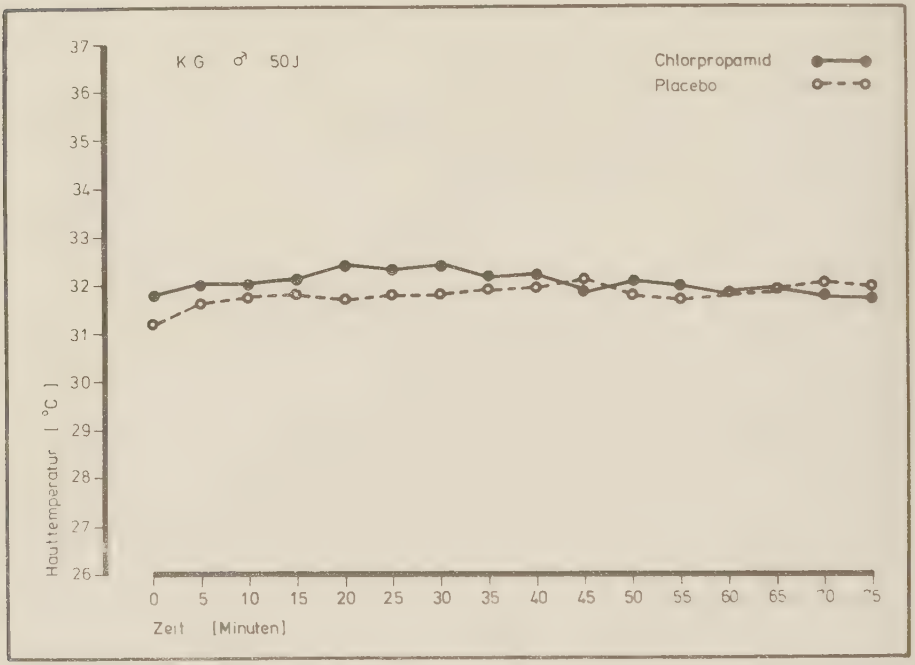

Abb. 66 : CPA - Test K.G. m 50 J.

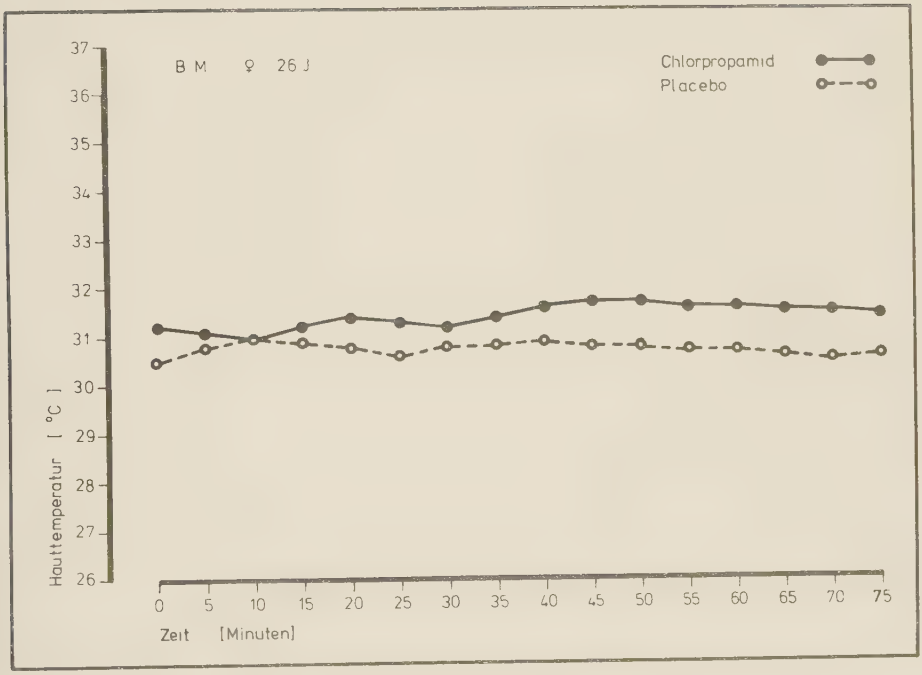

Abb. 67 : CPA - Test B.M. w 26 J.

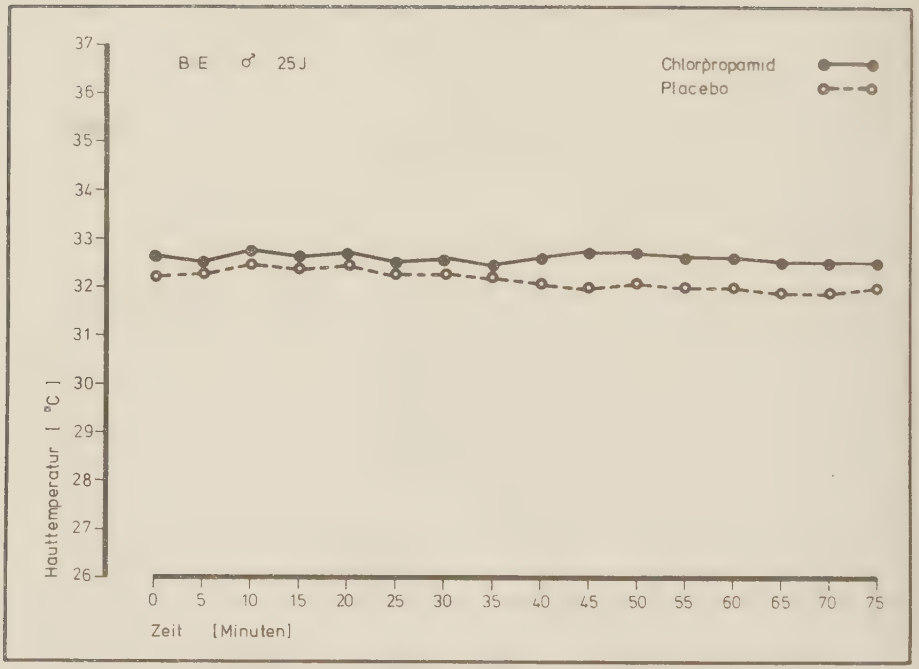

Abb. 68 : CPA - Test B.E. m 25 J.

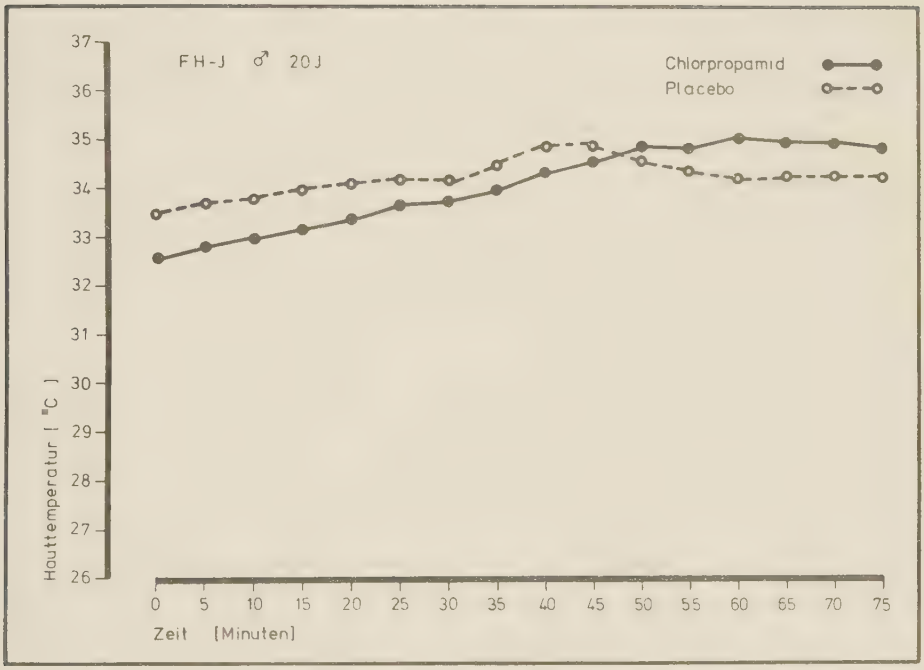

Abb. 69 : CPA - Test F.H.-J. m 20 J.

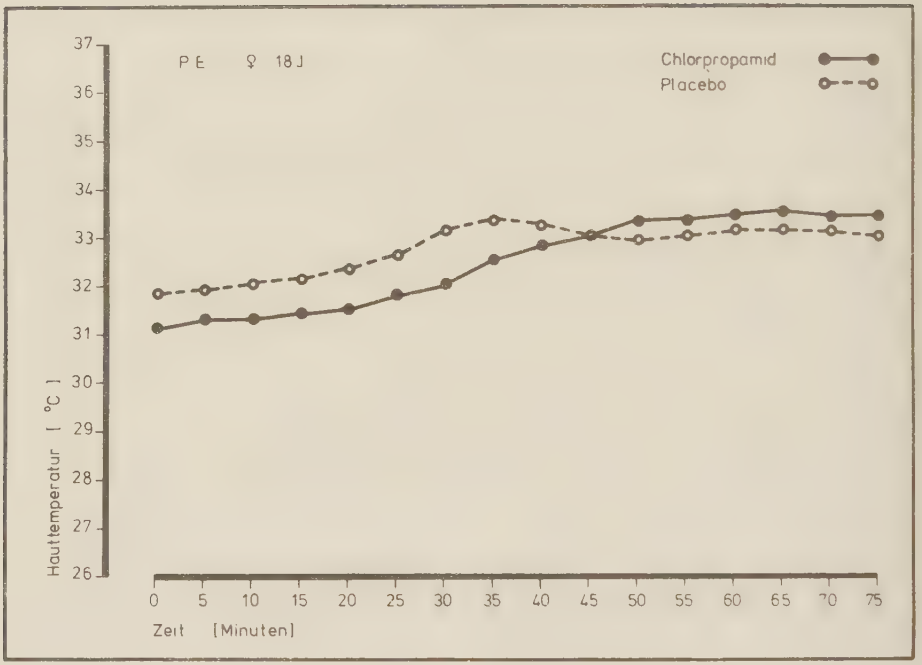

Abb. 70 : CPA - Test P.E. w 18 J.

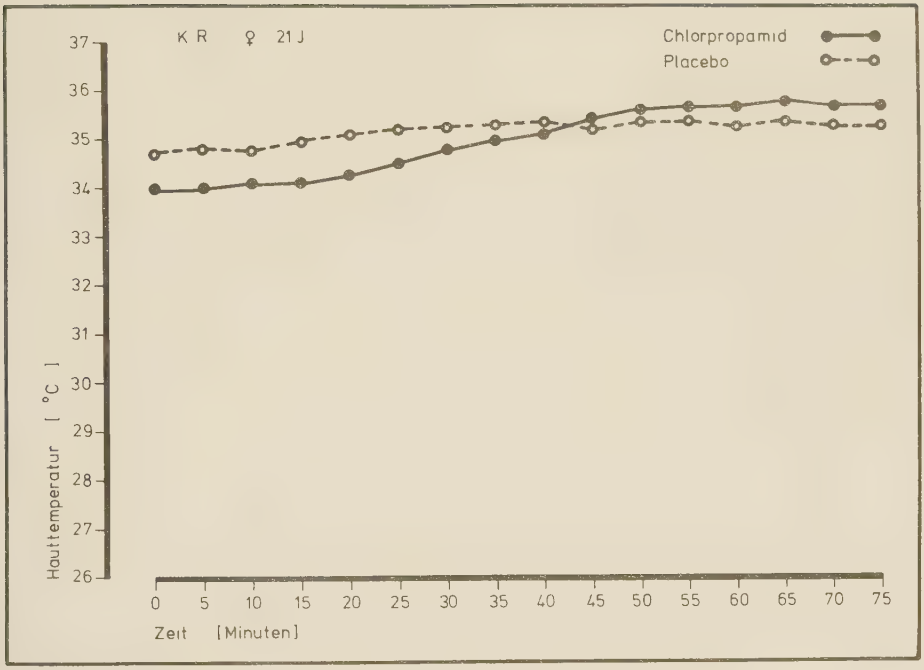

Abb. 71 : CPA - Test K.R. w 21 J.

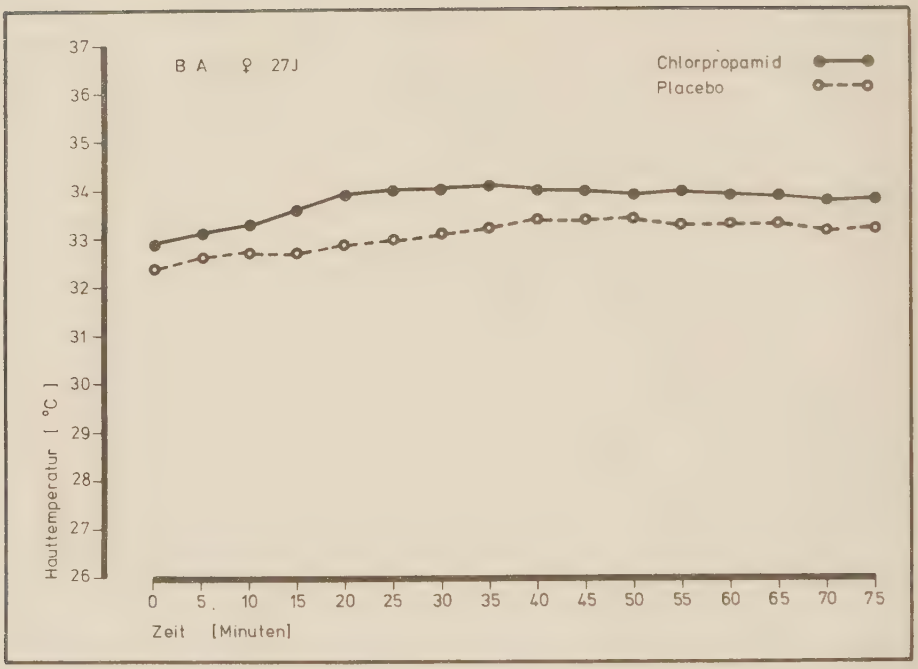

Abb. 72 : CPA - Test B.A. w 27 J.

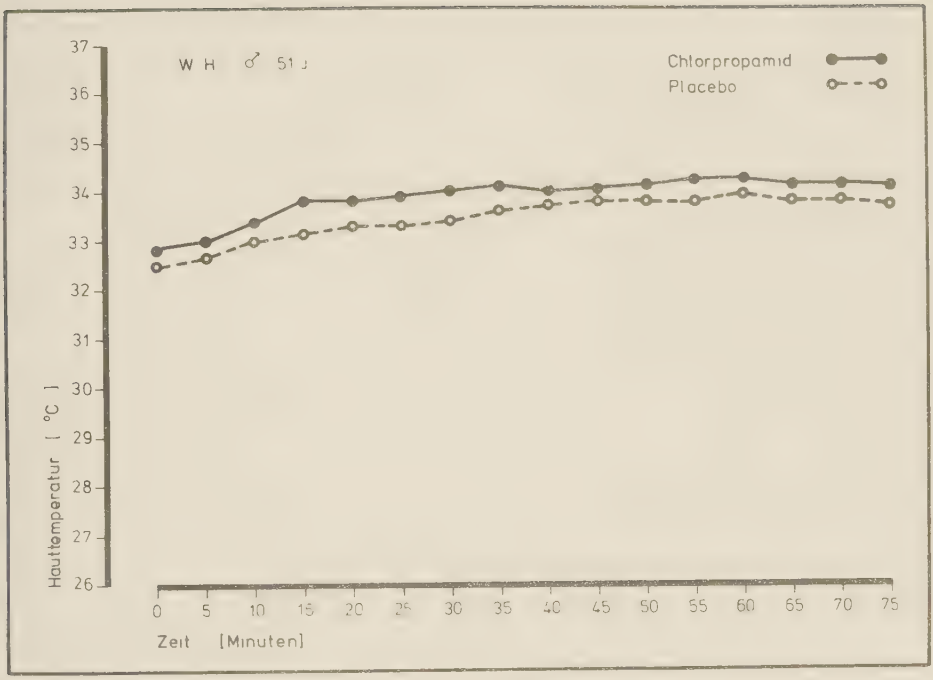

Abb. 73 : CPA - Test W.H. m 51 J.

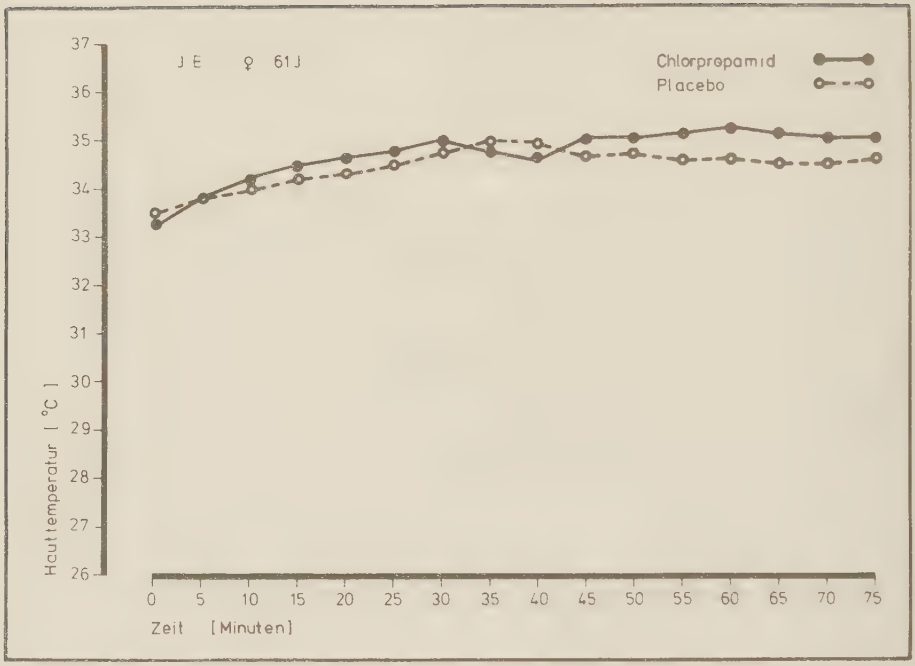

Abb. 74 : CPA - Test J.E. w 61 J.

Abb. 75 - 87 :

Hauttemperaturkurven des Kontrollkollektivs ("Normalpersonen") nach Placebo und Alkohol (PL + A) und nach Chlorpropamid und Alkohol (CP + A).

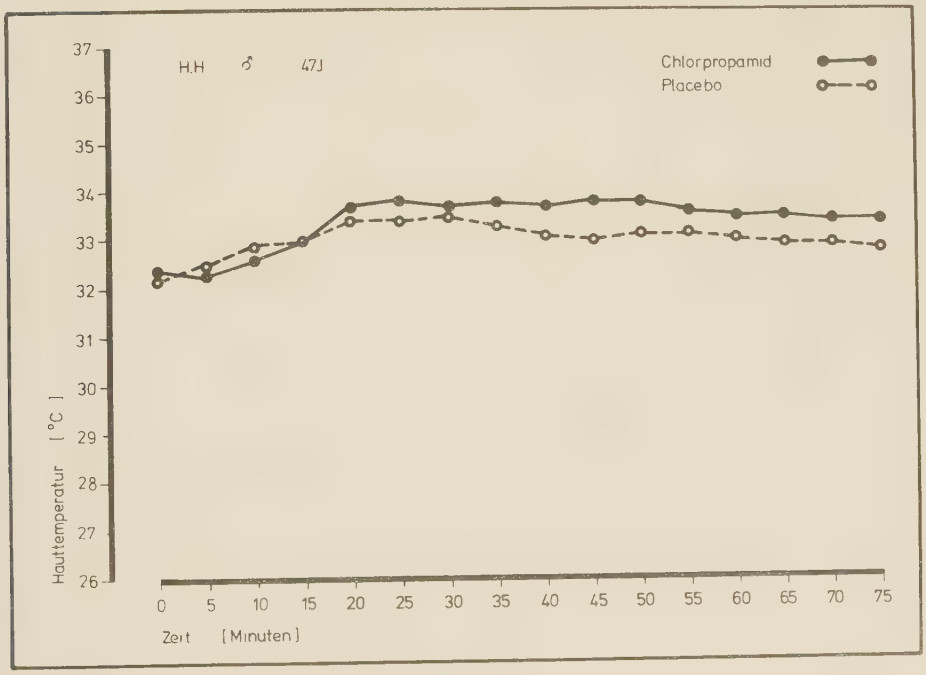

Abb. 75 : CPA - Test H.H. m 47 J.

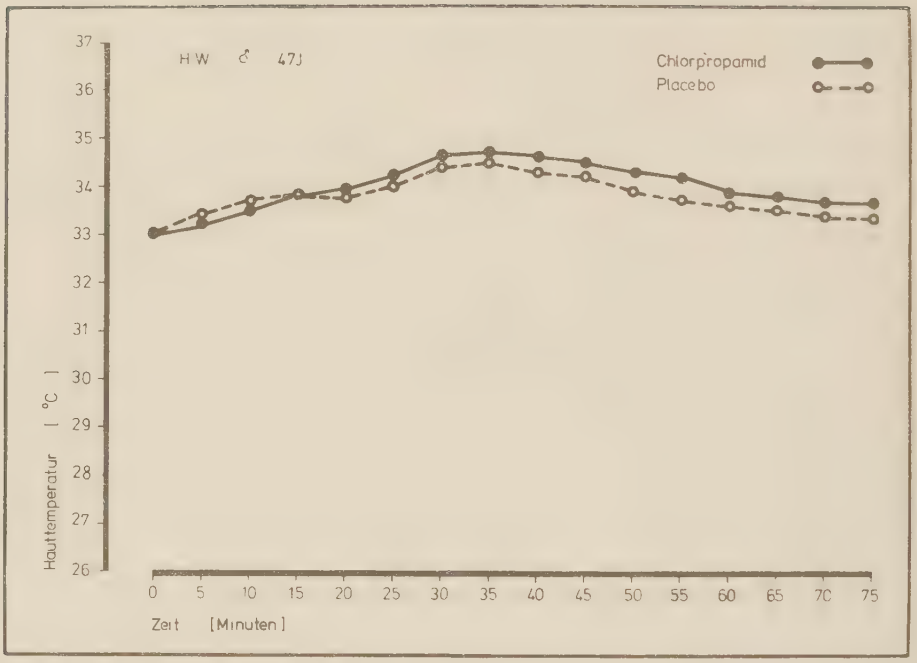

Abb. 76 : CPA - Test H.W. m 47 J.

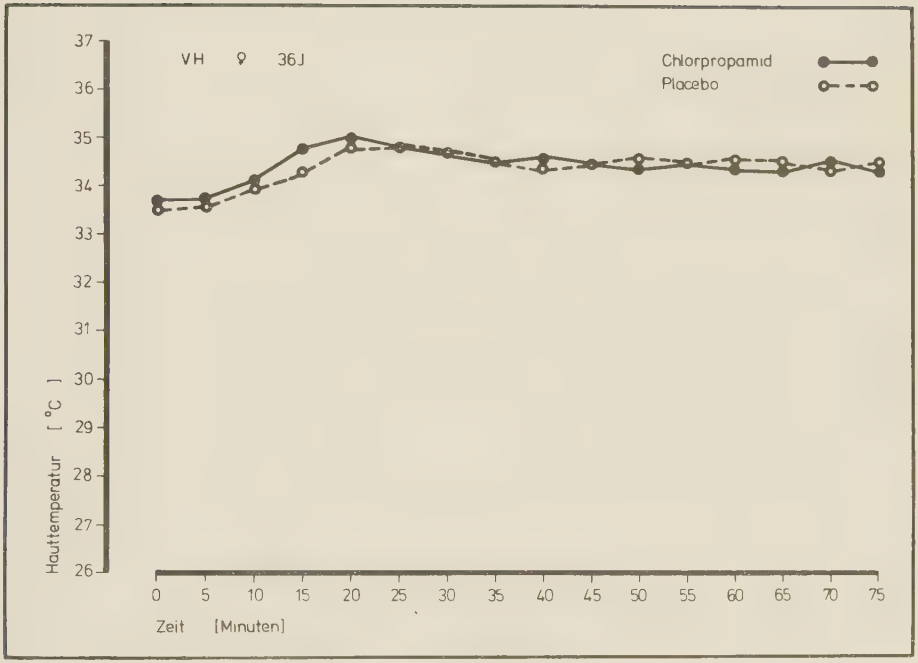

Abb. 77 : CPA - Test V.H. w 36 J.

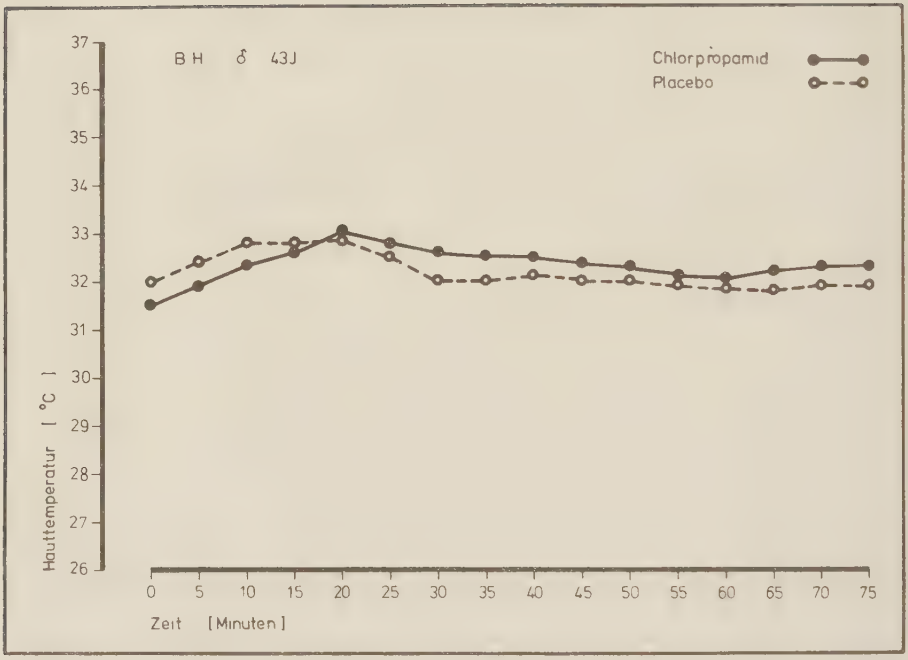

Abb. 78 : CPA - Test B.H. m 43 J.

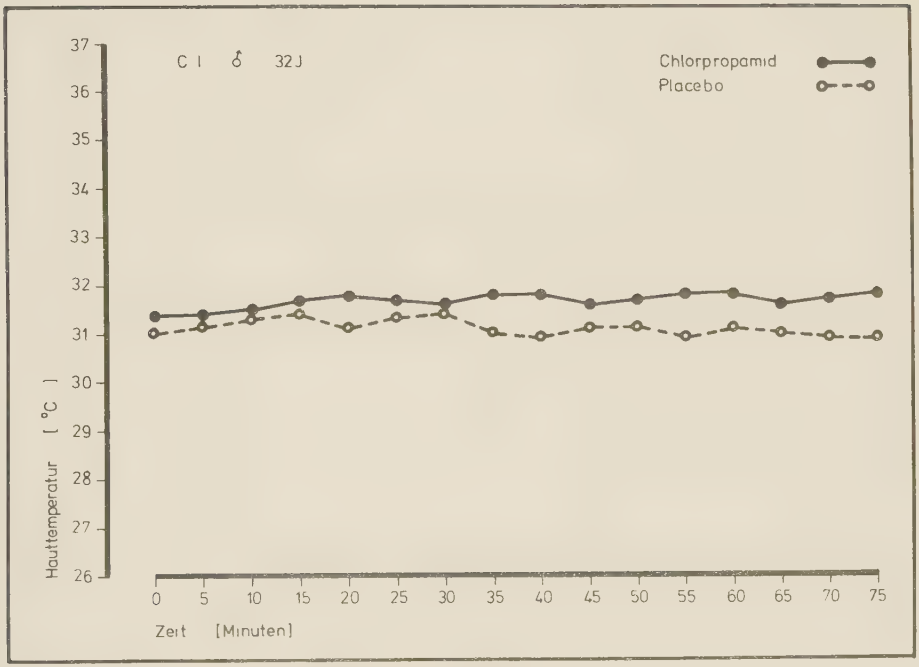

Abb. 79 : CPA - Test C.I. m 32 J.

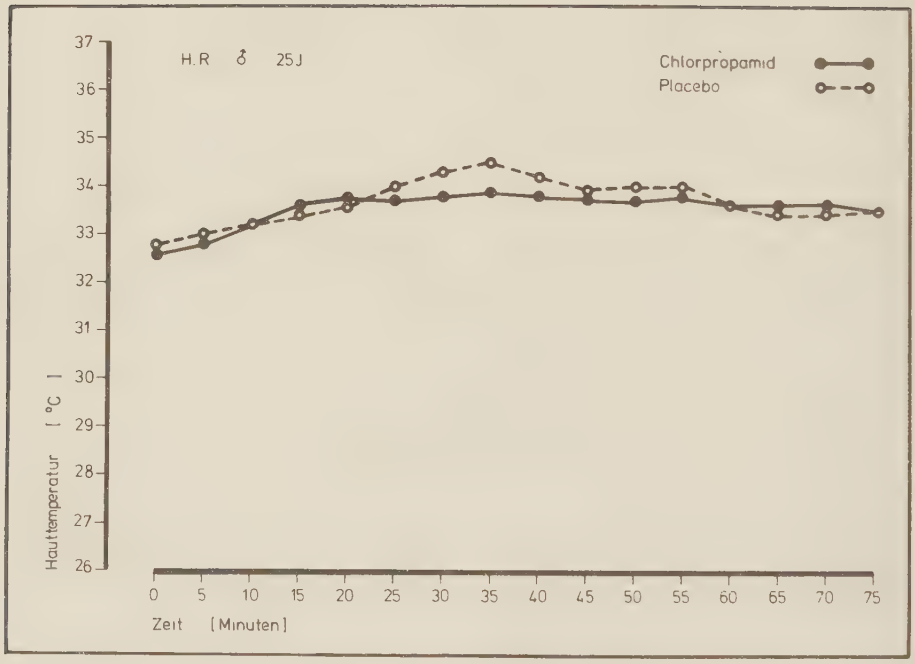

Abb. 80 : CPA - Test H.R. m 25 J.

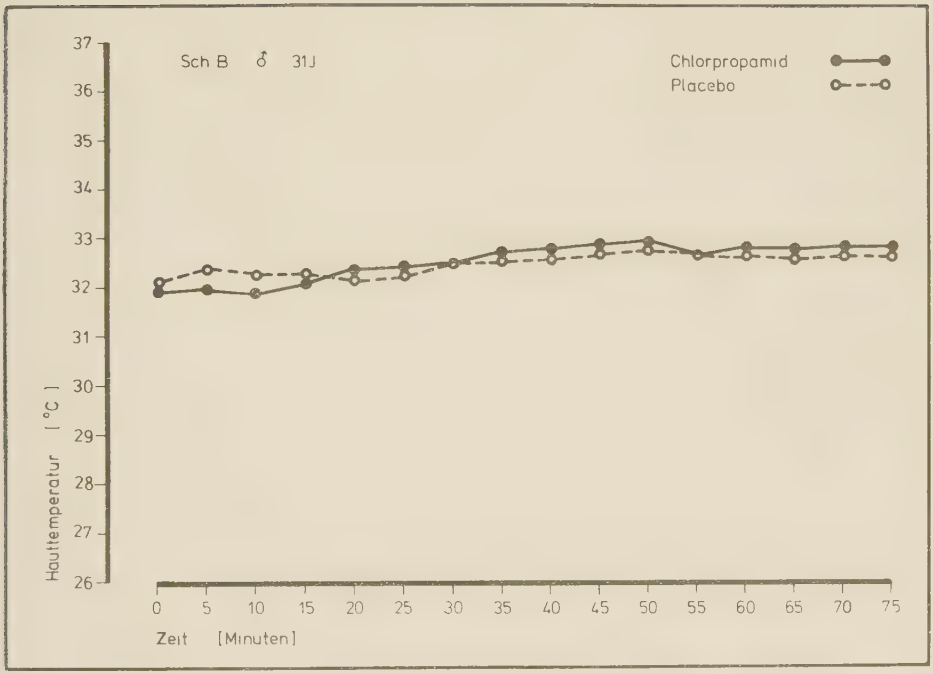

Abb. 81 : CPA - Test Sch.B. m 31 J.

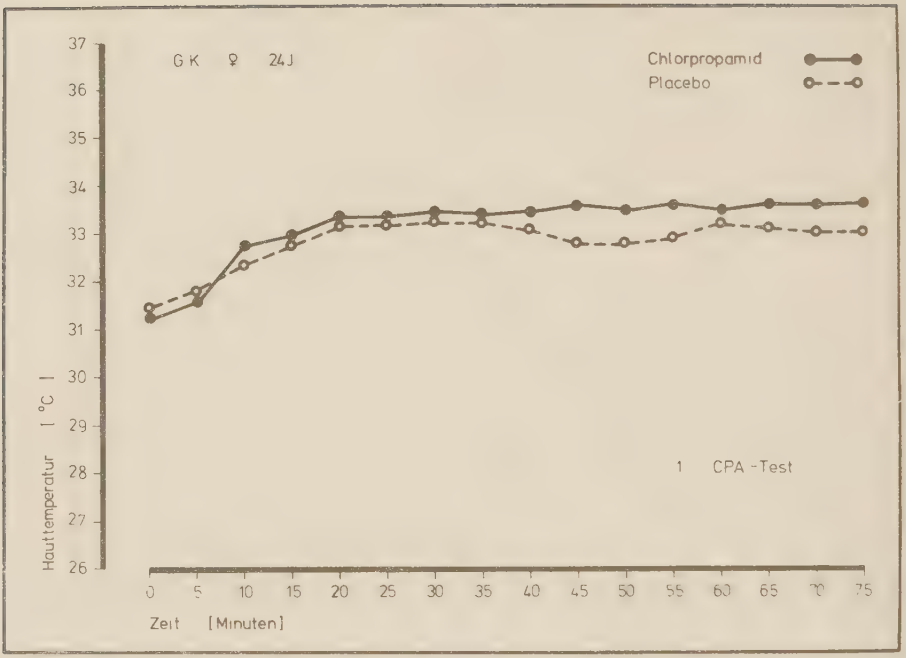

Abb. 82 : 1. CPA - Test G.K. w 24 J.

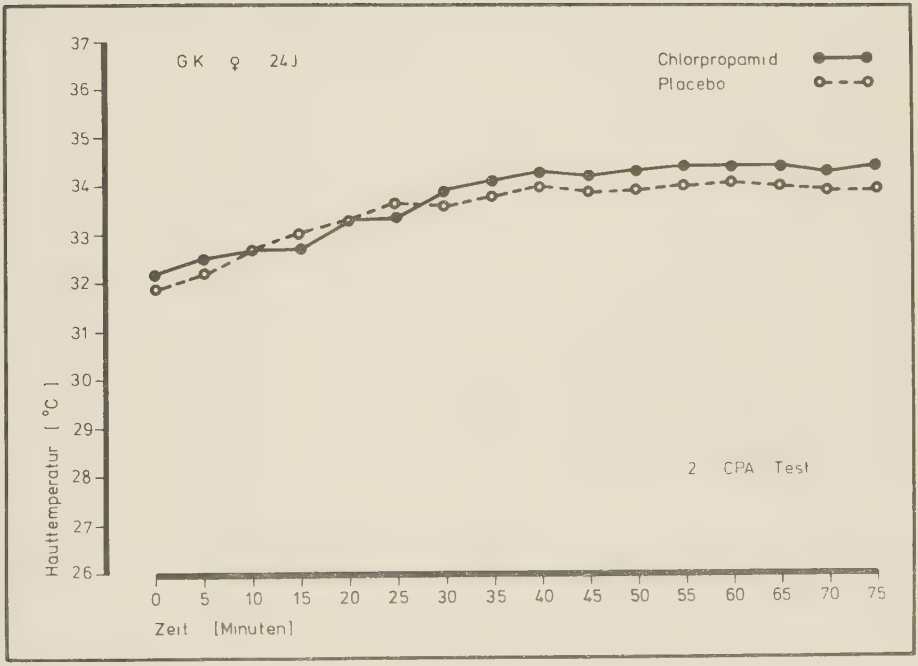

Abb. 83 : Wiederholungstest G.K. w 24 J.

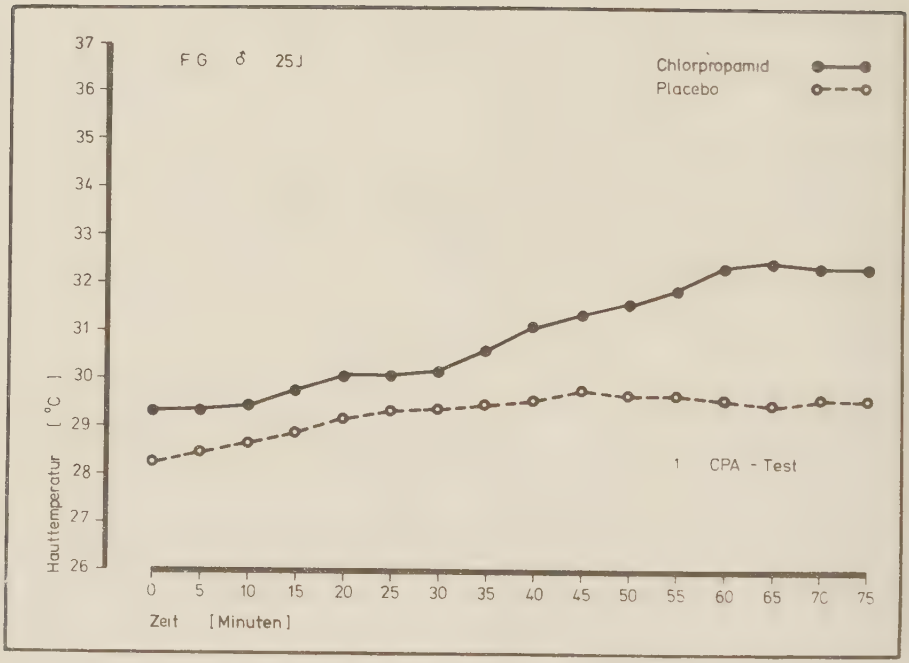

Abb. 84 : 1. CPA - Test F.G. m 25 J.

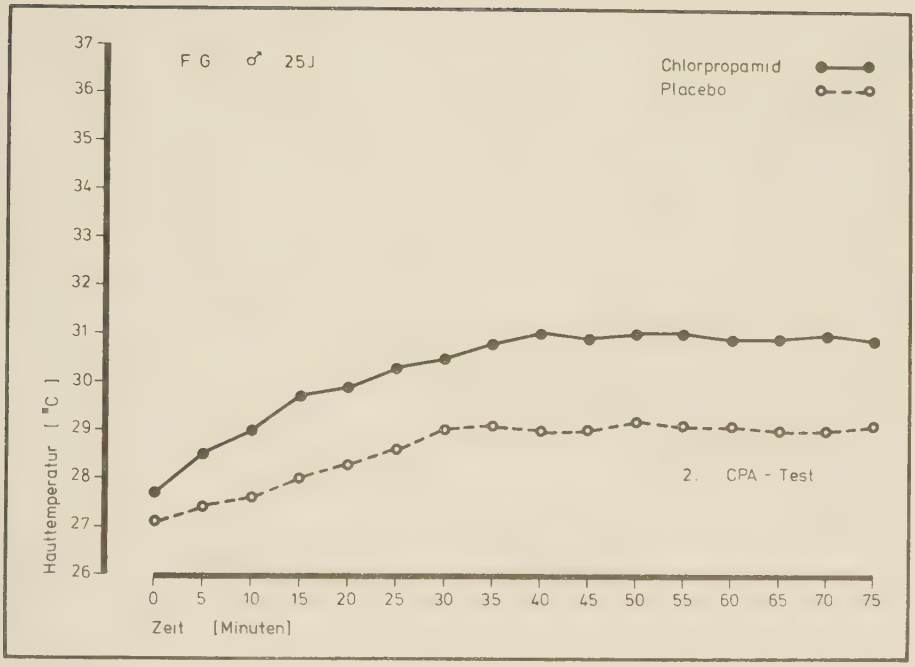

Abb. 85 : Wiederholungstest F.G. m 25 J.

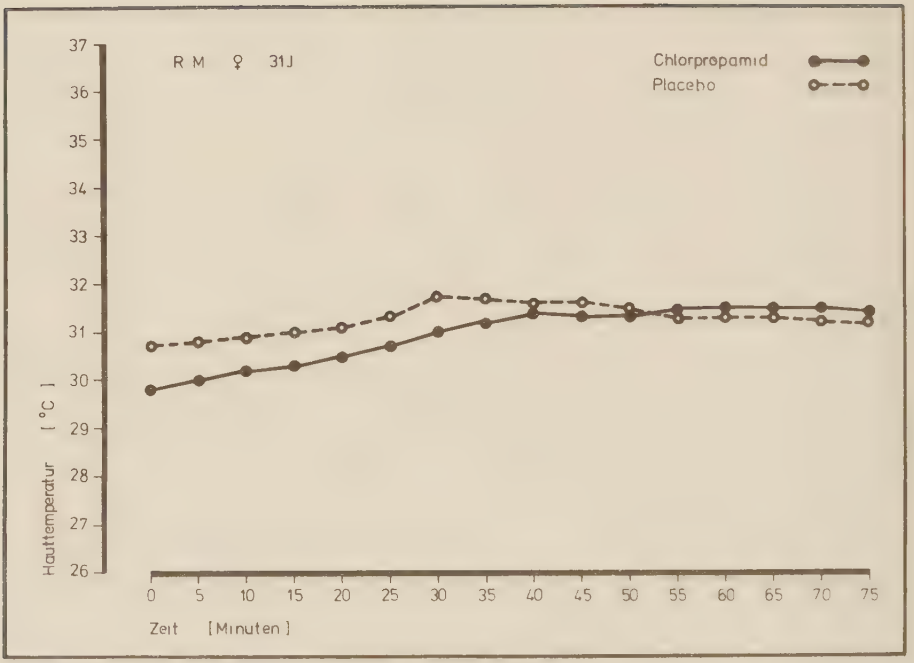

Abb. 86 : CPA - Test R.M. w 31 J.

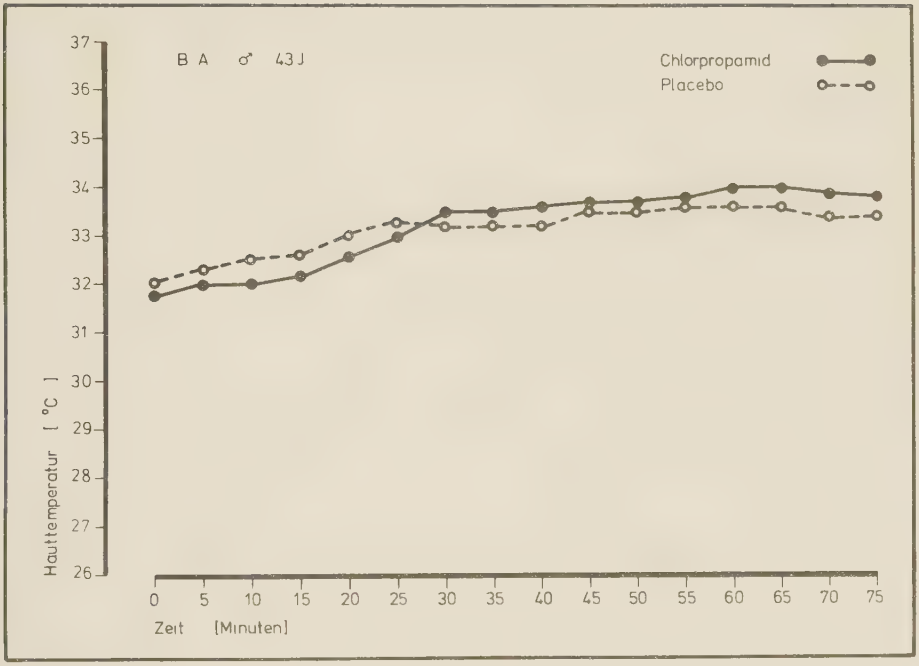

Abb. 87 : CPA - Test B.A. m 43 J.

11. DANK

Herrn Prof. Dr. med. F. Arnold Gries, Direktor des Diabetes-Forschungsinstituts an der Universität Düsseldorf, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeit, die Untersuchungen in der Klinik durchzuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. M. Toeller für die zahlreichen Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

12. LEBENSLAUF

Am 19. November 1956 wurde ich als Sohn der Eheleute Bernhard Hessling und Alice Hessling, geb. Krüßmann in Dingden/Westf. geboren.

1975 bestand ich am städtischen Euregio - Gymnasium in Bocholt mein Abitur.

Im SS 1976 begann ich das Medizinstudium an der Philipps - Universität Marburg/Lahn und legte hier am 22.03.1978 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Zum SS 1978 wechselte ich den Studienort nach Düsseldorf.

Den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 22.03.1979, den 2. Abschnitt am 20.03.1981.

Nach Beendigung des Praktischen Jahres am Evangelischen Krankenhaus Duisburg - Nord legte ich am 29.04.1982 den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Derzeit bin ich im Rahmen meines Grundwehrdienstes als Stabsarzt in der Luftwaffensanitätsstaffel Budel/Niederlande tätig.